

(19) 日本特許庁 (JP)	(12) 公表特許公報 (A)	(11) 特許出願公表番号 特表平8-505846
(43) 公表日 平成8年(1996)6月25日		
(61) Int.Cl. C 07 D 213/73 A 61 K 31/185 31/415 31/425	識別番号 F 1 内盛り番号 9164-4C 9455-4C 9454-4C 9455-4C	
	ABN	A 61 K 37/02
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 65 頁)	最終頁に記載
(21) 出願番号 特願平3-515438 (86) (22) 出願日 平成5年(1993)12月22日 (85) 開封文書番号 PCT/US93/12630 (89) 国際出願番号 PCT/US93/12630 (87) 国際公開番号 WO94/14776 (87) 国際公開日 平成6年(1994)7月7日 (31) 优先権主張番号 07/999, 630 (32) 优先権日 1992年12月29日 (33) 优先権主張国 米国(US) (81) 領定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), JP, US	(71) 出願人 スミスクライイン・ビーチャム・コーポレイション (72) 登録番号 19406-0835、キング・オブ・ブルシス、スウェーデン・ロード・ロード708番、ビー・オー・ボックス1539、ユー・タブリュ-2220、コーザレート・インテレクチャル・プロパティイ (73) 強制権 ボンティネル、ヴィリアム・エドワード・アメリカ合衆国・インジルベニア州9887、ウェイン、ランクリン・レーン15125番 (74) 代理人 弁理士 齢山 勝(外1名)	

最終頁に記載

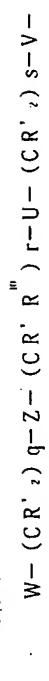
## (54) [発明の名称] 血小板凝集抑制用化合物

(55) [要約] 本発明は血小板凝集抑制作用に効果的な式(1) : W-  
(CR')<sub>2</sub> q-Z- (CR' R')<sup>m</sup> r-U- (CR')<sub>2</sub>  
-V- (Gly) n- (Ad) m-Aで示される化合物、その  
ような活性をもたらす医薬組成物、および血小板凝集  
の阻害性に関する。

## [特許請求の範囲]

(2)

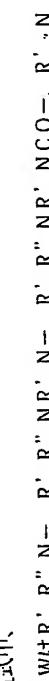
1. 式(1) :



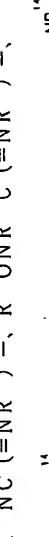
(1)

(Gly) n- (Adsp) m- A

式(1)、



R' NC (=NR') - , R' ONR' C (=NR') - ,



または R' NR' NR' NR' NR' NR' Y , R' RN

式(1)

Zは(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)t、Het、Ar、C<sub>3</sub>、シクロアルキルまたはNR'であり、  
UおよびVは、独立して、存在しないか、またはCO、CR'、C(=CR  
'<sub>2</sub>)、S(O)r、O、NR'、CR'OR'、CR'(OR')CR'<sub>2</sub>、C  
R'<sub>2</sub>CR'(OR')、C(O)CR'<sub>2</sub>、CR'<sub>2</sub>C(O)、CONR'、N

R' CO、OC(O)、C(O)O、C(S)O、OC(S)、C(S)NR'  
'、NR' C(S)、S(O)rNR'、NR'S(O)r、N=N、NR'NR'  
'、NR' CR'<sub>2</sub>、CR'<sub>2</sub>O、OCR'<sub>2</sub>、C≡C、CR'=CR' またはCR  
'(NR'R')C(O)として存在し、  
XはN=CR'、C(O) またはOであり、  
YはSまたはOであり、

mは0または1であり、

nは0または1であり、

qは0ないし3であり、

rは、各々、独立して0ないし3であり、

sは0ないし2であり、

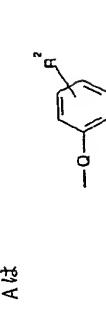
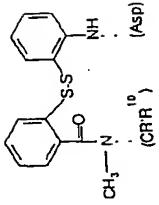
tは、各々、独立して0ないし2であり、

(3)

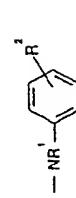
特表平8-505846

$R'$  は、各々、独立して  $H$ 、 $C_{14}$  アルキル、 $C_{34}$  シクロアルキル— $C_{n4}$  アルキルまたは  $Ar-C_{n4}$  アルキルであり、  
 $R''$  は、各々、独立して  $R'$ 、 $-C(O)R'$  または $-C(O)OR^{15}$  であり

$R'''$  は存在しないかまたは  $C_{14}$  アルキル、 $J-CO_2R'$ 、 $CNCR'$ 、 $SR'$ 、  
 $NR'R''$ 、 $C_{14}$  アルコキシ、ヒドロキシ、CN、 $CF_3$ 、ハロ、または—  
 $CH_2-CH-CO_2R'$ 、  
 $R'-N-R''$  であり、  
 $R$  は単結合、 $-OCR'$ 、 $-NR'CR'$ 、 $CR'^2CR'$ 、 $-CR^2$  であり、  
 $-CR'=CR'$  または $-C(O)NR'CR'$  であり、  
 $Q$  は単結合、 $CR'^2$ 、 $S$ 、 $O$  または  $NR'$  であり、  
 $D$  は  $C_{14}$  アルキル、 $C_{34}$  シクロアルキル、 $Ar$  または  $HeI$  を意味する；  
 $D$  は  $C_{14}$  アルキル、 $C_{34}$  シクロアルキル、 $Ar$  または  $HeI$  を意味する；  
 $A$  が

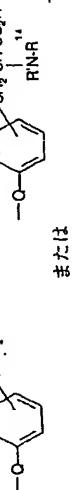


$W-(CR')_2q-Z-(CR')R'''$  または、 $H_2N-(CH_2)_{n5}-CH-$  以外の基であり、

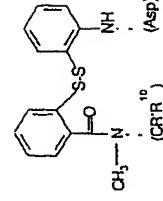
(2)  $A$  が

または

$W-(CR')_2q-Z-(CR')R'''$  または  $NHCR'$  以外の基であり、および  
 $(3) A$  が



または



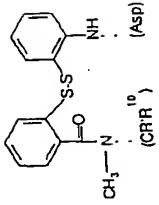
$W-(CR')_2q-Z-(CR')R'''$  または  $NR-CH_2-CH(O_2R)-NR'$  である場合、

(4)

特表平8-505846

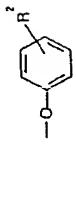
$R'$  は存続しないかまたは  $C_{14}$  アルキル、 $J-CO_2R'$ 、 $CNCR'$ 、 $SR'$ 、  
 $NR'R''$ 、 $C_{14}$  アルコキシ、ヒドロキシ、CN、 $CF_3$ 、ハロ、または—  
 $CH_2-CH-CO_2R'$ 、  
 $R'-N-R''$  であり、

$J$  は単結合、 $-OCR'$ 、 $-NR'CR'$ 、 $CR'^2CR'$ 、 $-CR^2$  であり、  
 $-CR'=CR'$  または $-C(O)NR'CR'$  であり、  
 $Q$  は単結合、 $CR'^2$ 、 $S$ 、 $O$  または  $NR'$  であり、  
 $D$  は  $C_{14}$  アルキル、 $C_{34}$  シクロアルキル、 $Ar$  または  $HeI$  を意味する；  
 $D$  は  $C_{14}$  アルキル、 $C_{34}$  シクロアルキル、 $Ar$  または  $HeI$  を意味する；  
 $A$  が



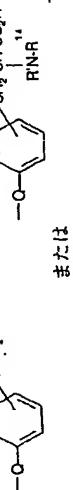
$(CRR')$   
(Asp)

である場合、

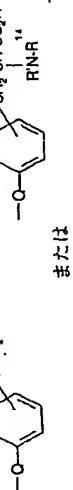


である場合、

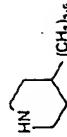
$W-(CR')_2q-Z-(CR')R'''$  または  $NHCR'$  以外の基であり、および  
 $(3) A$  が



または



$W-(CR')_2q-Z-(CR')R'''$  または  $NR-CH_2-CH(O_2R)-NR'$  である場合、



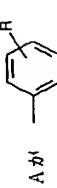
以外の基である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

2. ZがHetまたは $(\text{C}_6\text{H}_5)_n$ であり、

m、nおよびqが、各々、0であり、

mおよびnが、各々、1であり、



である計款項1記載の化合物。

3. ZがHetであり、Wが $\text{R}'\text{R}''\text{N}$ であり、フェニルとして定義されたA基]の少なくとも1個のR'が $\text{J}-\text{CO}_2\text{R}$ である計款項2記載の化合物。

4.

4-[2-[3-[6-アミノ-2-ビリジニル]-1-オキソプロピル-(メチル)アミノ]-1-オキソエチル]フェノキシ酢酸；  
4-[2-[4-[6-アミノ-2-ビリジニル]-1-オキソブチル-(メチル)アミノ]-1-オキソエチル]フェノキシ酢酸；または  
4-[N-メチル-N-[5-(2-アミノベンズイミダゾリル)]アミノ]アセチル-2-[1,2-フェニレンビス(オキシ)]ビス酢酸；

またはその医薬上許容される塩である計款項3記載の化合物。

5.

Zが $(\text{C}_6\text{H}_5)_n$ であり、Wが  $\text{N}^{\circ}$  であり、フェニルとして定義されたA基]の少なくとも1個のR'が $\text{J}-\text{CO}_2\text{R}$ である計款項2記載の化合物。

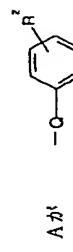
6. 4-[N-メチル-N-[3-(4-ビリジニル)プロピオニル]アミノ]アセチル-2,2'-[1,2-フェニレンビス(オキシ)]ビス酢酸；またはその医薬上許容される塩である計款項5記載の化合物。

7. Zが $(\text{C}_6\text{H}_5)_n$ またはフェニルであり、

rおよびsが、各々、0であり、

mおよびnが、各々、1であり、

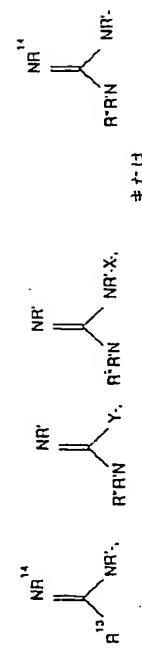
Vが存在せず、



Aが



である計款項1記載の化合物。



Wが

である計款項1記載の化合物。

である計款項7記載の化合物。

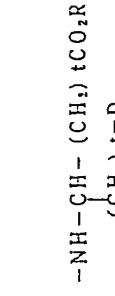
9.

N"アセチル-カラバニニルーグリシンルアスパルチル-アミニド；  
N"ベンゾイル-N(ケアニジノ)-シアノ-N-メチル-L-アルギニルグリシル-L-アスパルチック-1-アミニド；または  
N"ベンゾイル-NΔ-E-(シアノイミノ)(フェノキシ)メチル]-N"-メチル-L-オルニチルグリシル-L-アスパルチック-1-アミニド；  
またはその医薬上許容される塩である計款項8記載の化合物。

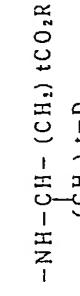
10. ZがHetであり、

mおよびnが、各々、1であり、

Vが存在せず、



Aが



である計款項1記載の化合物。

(7)

特表平8-505846

1.1. WがR' R'' N-である請求項1記載の化合物。

1.2.

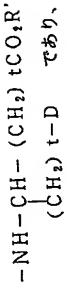
3-[6-アミノ-2-ビリジニル] プロピオニル-グリシル-L-アスパチルチル-L-フェニルアラニン；または

4-[6-アミノ-2-ビリジニル] プチリル-グリシル-L-アスパチルチ

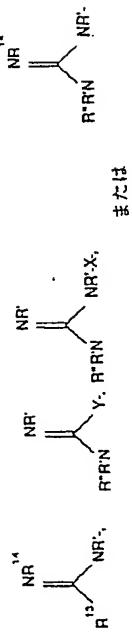
ル-L-フェニルアラニン；

またはその医薬上許容される塩である請求項1記載の化合物。  
またはその医薬上許容される塩である請求項1記載の化合物。1.3. Zが(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub> またはNR' であり、

Aが



Wが



である請求項1記載の化合物。

1.4. DがHetである請求項1.3記載の化合物。

1.5. N<sup>a</sup>-ベンゾイル-NΔ-〔1H-イミダゾール-2-イル〕-L-オルニチルグリシル-β-(2-ベンゾチアツリル)-β-アラニン；または  
(±)-N-〔(4-ケニアジノアミノ)ブタノイルサルコシンル〕-β-(2-ベンゾチアツリル)-β-アラニン；  
またはその医薬上許容される塩である請求項1.4記載の化合物。

1.6. ZがArまたはHetであり、

mおよびnが、各々、1であり、  
Sが0であり、および

(8)

特表平8-505846

Vが存在しない請求項1記載の化合物。

1.7. WがR' R'' N-である請求項1.6記載の化合物。

1.8. シクロ-(S, S) -(2-メルカバト) ベンゾイル-N<sup>a</sup>-メチル-4-アミノメチルフェニルアラニル-グリシルアスパチルチル-(2-メルカバト) フェニルアミドまたはその医薬上許容される塩である請求項1.7記載の化合物。1.9. 請求項1に記載の化合物と、医薬上許容される担体からなる医薬組成物。  
2.0. 請求項1に記載の化合物を仙小板凝集の阻害を必要とする対象に投与することを特徴とする仙小板凝集の阻害法。

- 2.1. 爪印を治療するための請求項2.0記載の方法。
- 2.2. 一過性虚血発作を治療するための請求項2.0記載の方法。
- 2.3. 心筋梗塞を治療するための請求項2.0記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 血小板凝集阻害用化合物

## 発明の分野

本発明は血小板凝集を阻害する新規化合物、該化合物を含む医薬組成物および該化合物の処理法に関する。

## 発明の背景

血小板の凝集は、主に、インテグリンと称される付着レセプターの一種であるフィブリノゲンレセプター、または GPIIb-IIIa 血小板レセプター複合体により発現されると考えられている。インテグリンレセプターの天然のリガンドは、Arg-Gly-Asp配列（一文字アミノ酸コードでは RGD）を含有する蛋白質であることが判明している。フォン・ウイルブランド（von Willebrand）因子およびフィブリノゲンは、その一次構造において RGD 配列を有する。機能的にはこれらの蛋白質は隣接する血小板上の GPIIb-IIIa レセプターと結合および交換結合能を有し、それにより、血小板の凝集が生じる。

フィブロネクチン、ビトロネクチンおよびトロンボスボンシンも、GPIIb-IIIa と結合することが知られている RGD 含有蛋白質である。フィブロネクチンは、血液中に見られ、細胞内マトリックスにおける構造蛋白質として機能する。構造蛋白質および GPIIb-IIIa の結合は、血小板を損傷した血管壁に付着させるよう機能する。

ビトロネクチンに結合し、RGD 配列を有する直鎖状および環状ペプチドが、WO 89/05150 (PCT US 88/04403) に開示されている。EP 0 275 748 は、GPIIb-IIIa レセプターと結合し、血小板凝集を阻害する直鎖状のテトラないしヘキサペプチドおよび環状ヘキサないしオクタペプチドを開示している。その開示が川原展明示により本明細書の一部とされる、他の直鎖状および環状ペプチドは、EP-A 0 341915 にて報告されている。しかし、このような阻害剤のペプチド状構造は、薬剤デリバリー、代謝安定性および選択性などにおいてしばしば問題を有する。天然のアミノ酸配列で構成されないフ

ィブリノゲンレセプターの阻害剤が EP-A 0 372 486、EP-A 0 381 033 および EP-A 0 478 363 に開示されている。WO 92/07568 (PCT/US 91/08166) は、単環式 7員環構造を形成することにより RGD 配列における Y-ターン構造を模倣したフィブリノゲンレセプターアンタゴニストを開示している。しかし、in vivo および in vitro にて有効な効果を有し、アミノ酸配列のペプチド骨格構造を有しない新規フィブリノゲンレセプターアンタゴニスト（例、GPIIb-IIIa 蛋白質の阻害物質）について、なお要求がある。

本発明は新規化合物を開示する。これらの化合物は GPIIb-IIIa レセプターへの結合を阻害し、血小板凝集を阻害する。

## 発明の要約

一態様において、本発明は以下の式 (1) に記載するような、新規化合物を提供する。

本発明はまた、式 (1) の化合物と、医薬上許容される単体とからなる、血小板凝集または血栓形成を阻害する医薬組成物を提供する。

本発明はさらには、有効量の式 (1) の化合物を内部投与することからなる、血小板凝集の阻害を必要とする呼吸器物における血小板凝集阻害法に関する。別の態様において、本発明は、フィブリン溶解治療後の血栓物における剥離または筋膜の剥離法であって、有効量のフィブリン溶解剤および式 (1) の化合物を内部投与することからなる阻害法を提供する。本発明はまた、卒中、一過性虚血性発作、心筋梗塞またはアテローム性動脈硬化症の治療法を提供する。

## 発明の詳細な記述

本発明は、血小板凝集を阻害する新規化合物を開示する。該新規化合物は GPIIb-IIIa レセプターと有利に相互作用するように配向すると考えられる。またレセプターと有利に相互作用するものが GIP または特定の作用機制と結び付けるものではないが、これらの化合物は、フィブリノゲンの血小板結合フィブリノゲンレセプター GPIIb-IIIa との結合を阻害し



(13)  $R^2$  は存在しないかまたは  $C_{11}$  アルキル、 $J-CO_2R'$ 、 $CONR'$ 、 $SR'$ 、 $NR'R''$ 、 $C_{11}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、ハロ、または  
 $-CH_2-CH-CO_2R'$

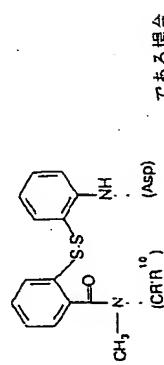
$R'-N-R'$  であり、

$J$  は単結合、 $-OCR'$ 、 $-NR'CR'$ 、 $-CR'CR'$ 、 $-CR_2$ 、 $-CR_2-$ 、 $-CR_2-$ 、 $-CR'$  または  $-C(O)NR'CR'$  であり、

$Q$  は単結合、 $CR'$ 、 $S$ 、 $O$  または  $NR'$  であり、

$D$  は  $C_{11}$  アルキル、 $C_{11}$  シクロアルキル、 $A$  または  $Het$  を意味する；ただし、

(1) A が



$(CR')_n$  ( $n \geq 0$ ) である場合、

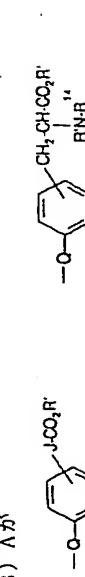
$W-(CR')_n q-Z-(CR' R^{11}) r-$  は、 $H_2N-(CH_2)_{35}-CH-$  以外の用であります。

(2) A が



または である場合、

$W-(CR')_n q-Z-(CR' R^{11}) r-$  は  $NHR'$  以外の基であります。且つ(3) A が



または である場合、

$W-(CR')_n q-Z-(CR' R^{11}) r-$  は、



以外の基である】

表示される化合物またはその医薬上割合される塩である。

本発明はまた、本発明の化合物の複合体またはプロドラッグを包含する。プロドラッグは、in vivo にて式(1)の活性な組成剤を放出する共有結合したキャリアーと考えられる。

本発明の化合物がそれ以上のキラル中心を有する場合、特に記載しない限り、本発明は通常の技術により合成され、分割される各個別の非ラセミ化合物を包含する。化合物が不飽和炭素二重結合を有する場合、シス(Z)およびトランスク(E)異性体と共に本発明の範用にある。化合物が互変異性体形

例えば、

および

に、

$NR^*$  および  $NR^*$  などのケトーエノール互変異性体、ならびに、

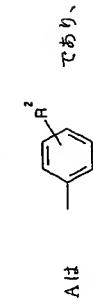
$NR^*$  および  $NR^*$  などのグアニジンタイプの基の互変異性体で存在する場合、互変異性体は、日々、平衡状態であっても、適当な  $R^*$  での置換により一つの形態にロックされていても、本発明に含まれると考えられる。特に記載しない限り、いざれかある場合に置換基の意味するものは、いざれか他の場合にその意味するものまたは他の置換基の意味するものとは別個独立して

いる。

式(1)に関して、適当には、

$Z$  は Het であり、

m、n および q は、各自、0 であり、



Aは

WはR'、R''N-であり、  
フェニルとして定義されたA基上の少なくとも1個のR'はJ-COzRである。

前記した下位群の式(1)に包含される本発明の個々の化合物は、限定されるものではないが、以下のもの：

4-[2-[3-[6-アミノ-2-ビリジニル]-1-オキソプロピル-(メチル)アミノ]-1-オキソエチル]フェノキシ酢酸；

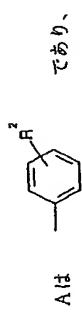
4-[2-[4-[6-アミノ-2-ビリジニル]-1-オキソブチル-(メチル)アミノ]-1-オキソエチル]フェノキシ酢酸；および

4-[〔N-メチル-N-[5-(2-アミノベンズイミダゾリル)]アミノ〕アセチル]-2,2'-[1,2-フェニレンビス(オキシ)]ビス酢酸；

またはその医薬上許容される塩を包含する。

さらに、式(1)に関して、適当には、  
Zは(CHz)<sub>12</sub>であり、

m、nおよびqは、各々、0であり、



Aは

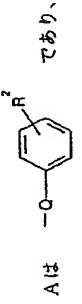
]アセチル]-2,2'-[1,2-フェニレンビス(オキシ)]ビス酢酸；ま

たはその医薬上許容される塩を包含する。

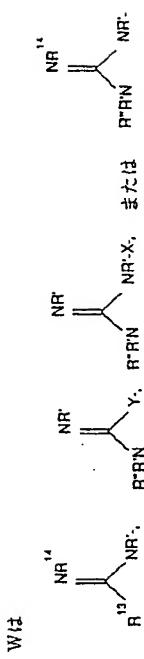
さらに、式(1)に関して、適当には、  
Zは(CHz)<sub>12</sub>またはフェニルであり、

rおよびsは、各々、0であり、

Vは存在せず、



Aは



NR'、NR''、NR-X、R'RN-Y、R''RN-Z、またはR'RN-NR'.

である。

前記した下位群の式(1)に包含される本発明の個々の化合物は、限定されるものではないが、以下のもの：

N-アセチル-カラバニニルーグリシンルーアスパルチルーアニリド；

N-ベンゾイル-N(クアニジノ)-シアノ-N'-メチル-L-アルギニルグリシル-L-アスパルチケ-1-アニリド；および

N-ベンゾイル-NΔ-[〔シアノイミノ〕(フェノキシ)メチル]-N-

-メチル-L-オルニチルグリシル-L-アスパルチケ-1-アニリドを包含する。

また、式(1)に関して、適當には、  
ZはHetであり、

mおよびnは、各々、1であり、  
Vは存在せず、

Aは

またはその医薬上許容される塩を包含する。

フェニルとして定義されたA基<sup>1</sup>の少なくとも1個のR'はJ-COzRである。

前記した下位群の式(1)に包含される本発明の個々の化合物は、限定されるものではないが、以下のもの：

4-[〔N-メチル-N-[3-(4-ビリジニル)プロピオニル〕アミノ]



$\text{W}$ は $\text{R}'\text{--R}''\text{N}$ である。

前記した下位群の式(1)に包含される本発明の個々の化合物は、限定されるものではないが、以下のもの：

3-[6-アミノ-2-ビペジニル] ブロピオニル-グリシル-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン；および

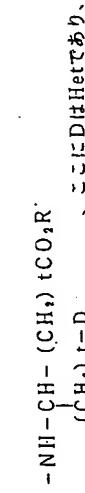
4-[6-アミノ-2-ビペジニル] アチリル-グリシル-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン

またはその医薬上許容される塩を包含する。

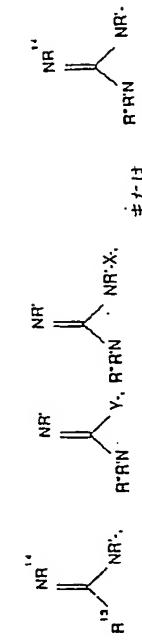
さらに、式(1)にに関して、適当には、

$\text{Z}$ は $(\text{CH}_3)_n$ または $\text{NR}'$ であり、

$\text{A}$ は



$\text{W}$ は $\text{N}$ 。



である。

前記した下位群の式(1)に包含される本発明の個々の化合物は、限定されるものではないが、以下のもの：

$\text{N}''$ -ベンツイル-N $\Delta$ -[1H-イミダゾール-2-イル]-L-オルニチルグリシル- $\beta$ -(2-ベンゾチアソリル)- $\beta$ -アラニン；および  
 $\text{N}-[\text{(4-クアニジノアミノ)ブタノイルカルボニル}]-\beta-(2-ベンゾチアソリル)-\beta$ -アラニン；  
またはその医薬上許容される塩を包含する。

また、式(1)に関して、適当には、

$\text{Z}$ は $\text{Ar}$ または $\text{Het}$ であり、

$\text{m}$ および $\text{n}$ は、各々、1であり、

$\text{s}$ は0であり、

$\text{V}$ は存在せず、

$\text{W}$ は $\text{R}'\text{--R}''\text{N}$ である。

前記した下位群の式(1)に包含される本発明の個々の化合物は、限定されるものではないが、以下のもの：

シクロ-(S; S)-(2-メルカブト)ベンツイル-N''-メチル-4-

アミノメチルフェニルアラニルグリシルアスパルチル-(2-メルカブト)フェニルアミドを包含する。

ペプチドおよび化学の分野で通常用いられる略語および記号を本明細書において用い、本発明の化合物を記載する。一般に、アミノ酸略号は、IUPAC-I

U.B. Joint Commission on Biochemical Nomenclature (ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・バイオケミストリー (Eu.J. Biochem.) , 158, 9 (1984) に記載) に従う。

Argはアルギニンを表し、MeArgはN''-メチルアルギニン、HArgはホモアルギニン、NArgはノルアルギニン、(Me) ArgはN'、N''-ジメチルアルギニン、(Et<sub>2</sub>) ArgはN'、N''-ジエチルアルギニン、Ornはオルニチンを表す。これらの基は、R置換基の適当な成分である。これらのアミノ酸のN''-置換基は、R置換基の適当な成分である。これらのアミノ酸の

換誘導体も本発明において石川である。 $\alpha$ -置換誘導体の代表的製法は、米国特許第4,687,758号；チエン (Cheung) ら、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can.J.Chem.) , 55, 906 (1977) ; フライディンガー (Freidinger) ら、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J.Org.Chem.) , 48, 77, (1982) ; およびシュマン (Shuman) ら、ペプタイズ (PEPTIDES) : PROCEEDINGS OF THE 7TH AMERICAN PEPTIDE SYMPOSIUM, リッチ・ディ (Rich.D.) , グロス・イー (Gross.E.) , ピース・ケミカル社:

(Pierce Chemical Co.) 編、ロックホールド (Rockford)、イリノイ州、617  
(1981) に記載されており、その内容を出典明示により本明細書の一部とする。

本明細書において用いるC<sub>1-1</sub>、アルキルは分枝または非分枝状の炭素鎖を意味し、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチルおよびt-ブチルを包含する。C<sub>1-6</sub>アルキルはさらに、ベンチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよびヘキシルおよびその単純な脂肪族異性体を包含する。C<sub>1-12</sub>アルキルおよびC<sub>1-16</sub>アルキルはさらにアルキルが存在する必要がない（例えば共有結合が存在する）ことも意味する。

本明細書において用いるAr、またはアリールは、フェニルまたはナフチル、または1～3個のR基で置換されたフェニルまたはナフチルを意味する。特に、R<sub>2</sub>はC<sub>1-1</sub>アルキル、C<sub>1-1</sub>アルコキシ、C<sub>1-1</sub>アルキルチオ、トリフルオロアルキル、OH、Cl、Br、I、FまたはJ-C<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Hであり、ここにJは式(1)の記載と同意義である。

Het、またはヘテロサイクリルは、窒素、酸素および硫黄の群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、所望により置換されてもよいまたは6員の單環式環、または9または10員の二環式環を意味し、それは安定で、通常の化学合成により利用可能である。代表的な複素環は、イミダゾール、ベンズイミダゾール、ビロール、インドール、ビリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、ベンゾフラン、フラン、ベンゾピラン、ベンゾチオフェン、チオフェン、チアゾール、ベンゾチアゾール、インドリン、モルホリン、ビペリジン、ビペラジン、ビロリジン、イソキノリン、ならびにテトラ-およびヒドロ-キノリンおよびイソキノリンである。Het環上、R<sub>2</sub>から選択されるような3個までの置換基の可能な組み合わせであり、化学合成により得ることができ、安定な組み合せは本発明の範囲に含まれる。

C<sub>1-17</sub>シクロアルキルは3～7個の炭素原子を有する所望により置換されてもよい炭素環系をいい、2個までの不飽和炭素-炭素結合を有していてもよい。典型的なC<sub>1-1</sub>シクロアルキルは、シクロプロビル、シクロブチル、シクロ

ペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプチルである。通常の化学合成により得ることができる、安定な、シクロアルキル環上のR<sup>2</sup>から選択されるような3個までの置換基のいすれの組み合せも本発明の範囲に含まれる。

本明細書において用いる①は、3個までの窒素原子または1個の窒素原子ならびに酸素および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を含有し、安定な構造が得られるようにはいずれかの元素上で置換されてもよい、飽和または不飽和の、安定な5、6または7員單環式環、または7ないし10員の二環式環である窒素ヘテロ環をいい、その窒素ヘテロ原子は所望により第四級化されていてもよい。窒素ヘテロ環は、いづれか安定な位置がC<sub>1-1</sub>アルコキシ、C<sub>1-1</sub>アルキルチオ、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NR<sup>2</sup>、OH、CO<sub>2</sub>R'、CONHR'またはC<sub>1-12</sub>アルキルで置換されていてもよい。

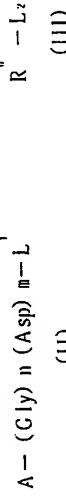
②の代表例は、ピロリン、ピロリジン、イミダゾール、イミダゾリジン、ピラゾール、ピラゾリジン、ピペラジン、モルホリン、ビリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロ-1-オキサヒドロアゼピン、キヌクリジン、キヌクリジニウム、キノリン、イソキノリンおよびテトラ-およびヒドロ-キノリンおよびイソキノリンである。特に、②は、ピロリジル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピロリジニル、ピペラジニルまたはテトラヒドロピリジニルである。

t-Buは第3ブチル基をいい、Bocはt-ブチルオキシカルボニル基、Fmocはフルオレニルメトキシカルボニル基、Phはフェニル基、Cbzはベンジルオキカルボニル基、BrZはo-ブロモベンジルオキカルボニル基、C1Zはo-クロロベンジルオキカルボニル基、Bzlはベンジル基、4-MBzlは4-メチルベンジル基、Mclはメチル、Et<sub>2</sub>はエチル、Ac<sub>2</sub>はアセチル、Alk<sub>2</sub>はC<sub>1-1</sub>アルキル

N<sub>Ph</sub>は1-または2-ナフチル、およびc Hexはシクロヘキシルをいう。Me ArgはN-メチルアルギニンである。

DCCはジクロヘキシルカルボシミド、D MAPはジメチルアミノビリジン、DIEAはジソプロピルエチルアミン、EDCはN-エチル-N'-(ジメチルアミノ)プロピル)カルボシミドをいう。HOBuは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、T HFはテトラヒドロフラン、DIEAはジソプロピルエチルアミン、DMFはジメチルホルムアミド、NBSはN-ブロモスクレンイミド、Pd/Cは炭素上バラジウム触媒、PPAは1-ブロバンホスホン酸環状無水物、DPPAはジフェニルホスホリルアジド、BOPはベンゾトリアゾール-1-エイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、HFはフッ化水素酸、TEAはトリエチルアミン、TFAはトリフルオロ酢酸、PCCはクロロクロム酸をいう。

式(I)の化合物は、…般に、式(II)および式(III)：



(II)



(III)

[式中、A、mおよびnは式(I)の記載と同意義であり、いすれの反応性官能基も保険されており、  
LおよびL'は反応して—(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-U-(CH'<sup>z</sup>)<sup>s</sup>-V-結合の形

成能を有する官能基であり、  
R'はW-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-Z-およびL'に連結している(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-U-

U-(CH'<sup>z</sup>)<sup>s</sup>-V-であり、いすれの反応性官能基も保険されている]で示される化合物を反応させことにより製造され、その後、いすれの保護基も除去し、所定により医薬上許容される塩を形成してもよい。

LおよびL'の完全な一値は、形成される結合の部位に依存することは明らかであろう。例えば、EP-A-0 3 7 2 4 8 6およびEP-A-0 3 8 1 0 3 3

およびEP-A-0 4 7 8 3 6において(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-U-(CH'<sup>z</sup>)<sup>s</sup>-V-結合の形

の位置標示する。

例えば、VがCONHである場合、L'は-NH<sub>2</sub>であり、L'は-OH(例、酸)またはC1(例、酸塩化物)であり、R''はW-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-Z-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-U-(CH'<sup>z</sup>)<sup>s</sup>-C(O)(ここに、いすれの官能基も所定により保護されていてよい)であつてもよい。例えば、R''は(ベンジルオキシカルボニルボニルアミジノ)ベンゾイルーまたは(N-Boc, N<sup>pro</sup>-Tos)アルギニルーであつてもよい。L'がOHである場合、カップリング剤を用いる。

同様に、VがNHCOである場合、L'は-CO<sub>2</sub>HまたはCOClであり、L'は-NH<sub>2</sub>であり、R''はW-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-Z-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-U-(CH'<sup>n</sup>)<sup>2</sup>-S-であつてもよい。例えば、R''は(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェニル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチルベンジルーまたは6-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ヘキシルーであつてもよい。

VがNHSO<sub>2</sub>である場合、L'はSO<sub>2</sub>Clであり、L'は-NH<sub>2</sub>であり、R''は前記と同じであつてよい。VがSO<sub>2</sub>NHである場合、L'は-NH<sub>2</sub>であり、L'はSO<sub>2</sub>Clである。このような酰化スルホニルの製法は、例えばジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J.Org.Chem.)、23, 1257(1958)に開示されている。

VがCH=CHである場合、L'は-CHOであり、L'はCH=P-Ph<sub>2</sub>であり、R''はW-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-Z-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-U-(CH'<sup>z</sup>)<sup>s</sup>-V-である。R''はW-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-Z-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-U-(CH'<sup>z</sup>)<sup>s</sup>-V-である場合

もよい。

VがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>あるいはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>であるものは、VがCH=CHである適当保護された化合物を還元することにより得ることができる。  
VがCH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>あるいはR''はW-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-Z-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-U-(CH'<sup>z</sup>)<sup>s</sup>-V-であり、L'は-Brであり、R''はW-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-Z-(CR'<sup>n</sup>)<sup>m</sup>-U-(CH'<sup>z</sup>)<sup>s</sup>-V-である。

(23) 合、 $L'$ は $-CH_2Br$ であり、 $L''$ は、各々、 $-OH$ または $-NH$ であつてもよい。

$V$ が $CHOHCH_2$ である化合物は、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、54、1354(1989)に開示されている操作により、 $V$ が $CH=CH$ である適宜保護された化合物より製造してもよい。

$V$ が $CH_2CHOH$ である化合物は、テトラヘドロン・レターズ(Tet. Lett.) 31, 231(1990)に開示されているホウ素化および塩基性酸化により、 $V$ が $CH=CH$ である適宜保護された化合物より得ることができる。本発明において用いるカップリング剤はペプチド結合を形成するのに用いることができる試薬を意味する。典型的なカップリング法は、カルボジイミド、活性水物およびエステルおよびアルハライドを用いる。典型的には、EDC、DCC、DPPA、PPA、BOP試薬、HOBT、N-ヒドロキシスクシンイミドおよび塩化オキサリルなどの試薬である。

ペプチド結合を形成するカップリング法は、一般に、当該分野において周知である。ボダンスキー(Bodansky)ら、ザ・プラクティス・オブ・ペプチド・シンセシス(THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS), Springer-Verlag, ベルリン, 1984、アリ(Ali)ら、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 29, 984(1986)およびジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー, 30, 2291(1987)に示されるペプチド合成法が該技術の一般例であり、その開示を出願明示により本明細書の一部とする。アミドまたはペプチド結合を形成するための溶液合成は、アミド結合を形成するのに用いられる方法を利用して行われる。典型的には、アミンまたはアミンをその遊離アミノ基を介して適当なカルボン酸基質に、適当なカルボジイミドカップリング剤、例えば、 $N, N'$ -ジシクロヘキシカルボジイミド(DCC)を用いて、所望により触媒、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)およびジメチルアミノピリジン(DMAP)の存在下に結合させる。他の方法、例えば適宜保護した酸基質の遊離カルボキシルの活性化ステル、無水物または酸性ハロゲン化物を形成させ、その後、適宜保護したアミンの遊離アミンを、

所望により塩基の存在下で反応させた方法もまた適当である。例えば、保護したBoc-アミノ酸またはCbz-アミジノ安息香酸を、塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン(THF)などの無水溶媒中、N-メチルモルホリン、DMAPまたはトリアルキルアミンなどの塩基の存在下、クロロギ酸ソブチルで処理して「活性化無水物」を形成させ、これを繰りて別の保護したアミノ酸またはアミンの遊離アミンと反応させる。

式(II)の化合物は、市販の物質から常套手段により調製される。 $W$ は、一般に、所望によりアルキル鎖を介して、 $Z$ に結合した塩基性官能基であり、 $W$ の間、保護されるか、または $-(CR'CR')^n$ で $U-U-(CH'^2)s-V$ 結合が形成された後に分子中に導入される。例えば、式(III)または式(I)の化合物(式中、 $W$ は適宜置換された $R'R''N-$ 、 $R''N(R')$ 、 $C=N-$ 、 $R''N=(R')C-NR'-$ 、 $R''N(R')N$ )、 $C=N-$ または $R''R'N-$ 、 $R''N=(R')C-NR'$ を意味する)は、EP-A 0 372 486、EP-A 0 381 033またはEP-A 0 478 363(その開示を出願明示により本明細書の一部とする)に開示されている方法を含む常套手段により調製される。

式(IV)の化合物(式中、 $W$ は( ))は、とりわけ、EP-A 0 478 363に開示されている方法により調製される。 $W$ が $R''N(R')N$ または $R''R'N(R')N$ 、 $R''N(X)-$ 、 $X$ がOである化合物は、とりわけ、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、51, 5047(1986)に開示されている。

方法により調製される。 $W$ が $R''N(R')N$ 、 $C=N-X$ または $C=N-CR'$ 、 $X$ であり、 $X$ がN=C<sup>+</sup>である化合物は、とりわけ、米国特許第3,714,253号およびヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリーシミー・セラピューテックス(Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.)、20,

2 5 (1985) に開示されている方法により調製される。

$W(R')_2N(R'XN)(R'N)C=N-X-$ または $R''R'N(R'N)=C-NR$ 、 $-X-$ であり、 $X$ が $C(O)$ である化合物は、とりわけ、米国特許第3, 714, 253号およびカナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J. Chem.) , 43, 3103 (1965) に開示されている方法により調製される。

$W(R')ONR'C(=NR')C$  である化合物は、とりわけ、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Het. Chem.) , 16, 1063 (1979) またはジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー, 26, 125 (1989) に開示されている方法により調製される。

$W(R')_2N(R'NC(=NR')$  である化合物は、シンセシス (Syn.) , 583 (1974) に開示されているものを含む常套手段により調製される。

$W(R')R''NR'N-$  である化合物は、とりわけ、ジャーナル・オブ・プラクティカル・ケミストリー (J. Prakt. Chem.) , 36, 29 (1967) に開示されている方法により調製される。

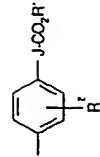
$W(R')R''NR'NCO-$  である化合物は、とりわけ、ビュレティン・オブ・ケミカル・ソサイエティ・ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.) , 43, 2257 (1970) に開示されている方法により調製される。

$W(R')R''NC(=NR')Y$  であり、 $Y$ が $S$ である化合物は、とりわけ、ケミカル・レターズ (Chem. Lett.) , 1379 (1986) に開示されている方法により調製される。

式 (II) または式 (I) の化合物 (式中、 $W$ は $R''R'N(R'N)=$ )  $Y$  であり、 $Y$ は $O$ を意味する) は日本国特許第2022751号に開示されているものを含む常套手段により調製される。

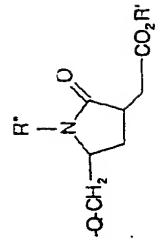
調製する場合、一般に、 $Boc$ 基が好ましい。 $t-Bu$ 、 $cHe$ またはベンジルエステルはカルボキシル側鎖の保護に用いられる。ベンジル基または過量置換されたベンジル基 (例、4-メトキシベンジルまたは2, 4-ジメトキシベンジル) を用い、メルカプト基またはヒドロキシル基を保護する。イミダゾリル基の保護にはトリル基が、アミニノ基の保護にはトリルまたはニトロ基が用いられる。適宜置換されたカルボベンジルオキシ基またはベンジル基もまた、ヒドロキシル基またはアミノ基について用いられる。カルボベンジルオキシまたはベンジル保護基の適当な置換は、クロロ、プロモ、ニトロまたはメチルでのオルトおよび/またはパラ置換であり、保護基の反応性を修飾するために用いられる。 $Boc$ 基を除いて、アミノ基についての保護基は、最も好都合には、穂やかな酸処理によつて除去されないものである。これらの保護基は、当該分野において知られているように、接触水素添加、ナトリウム/液体アソモニアまたは $HgF$ 処理などの方法により除去される。

$A$ が



である式 (II) の化合物は、EP-A 0 381 033 (出典明示により本明細書の一部とする) に開示されている方法により調製される。

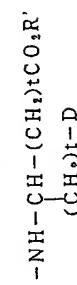
$A$ が



各合成フラグメントの側鎖の反応性官能基は当該分野において公知のように適宜保護される。適当な保護基は、グリーン (Greene)、「有機化学における保護基」 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY) , John Wiley and Sons, ニューヨーク, 1981) に開示されている。例えば、 $Boc$ 、 $Cbz$ 、 $\alpha$ -タロイルまたは $Fmoc$ 基はアミニノ基の保護に用いられる。 $\alpha$ -アミノ基を保

である式 (II) の化合物は、EP-A 0 483 667 (出典明示により本明細書の一部とする) に開示されている方法により調製される。

$A$ が



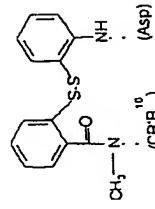
である式(II)の化合物は、EP-A 0 3 1 9 5 0 6 (出典明示により本明細書の一部とする)に開示されている方法により調製される。

Aが



である式(II)の化合物は、WO/08464およびWO 92/13552 (出典明示により本明細書の一部とする)に記載されている方法により調製される。

Aが



である式(II)の化合物は、EP-A 0 4 2 5 2 1 2 (出典明示により本明細書の一部とする)に開示されている方法により調製される。

式(II)の化合物の酸付加塩は、親化合物および過剰量の酸、例えば塗酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、マレイン酸、コハク酸またはメタンスルホン酸から適当な溶媒中、標準的方法で調製される。酢酸塩の形態が特に有用である。

ある種の化合物は、許容できる内部塩または双性イオンを形成する。カチオン性塩は、親化合物を、適当なカチオンを含有する水酸化物、炭酸塩またはアルコキシドのような過剰のアルカリ試薬; または適当な有機アミンで処理することにより調製される。Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、NH<sub>4</sub><sup>+</sup>のようなカチオンは、医薬上許容される塩において存在するカチオンの例である。

本発明は、式(II)の化合物および医薬上許容される担体からなる医薬組成物

を提供する。したがって、式(II)の化合物は医薬の製造において用いられる。

前記したように調製した式(I)の化合物の医薬組成物を非経口投与用に溶液または凍結乾燥粉末として処方もしてよい。粉末は使用前に適当な希釈液または他の医薬上許容される担体を添加することにより復元される。液体処方は緩衝等張水溶液であつてもよい。適当な希釈剤の例は、通常の等張液溶液、標準5%水性デキストロースまたは緩衝酢酸ナトリウムまたはアンモニウム溶液である。このような処方は特に非経口投与にも用いられ、また吸入用の用量計量吸入器またはネブライザーに入れてもよい。ポリビニルヒドロドン、ゼラチン、ヒドロキシセルロース、アカシア、ポリエチレングリコール、マンニトール、塩化ナトリウムまたはケエン酸ナトリウムのような賦形剤を添加することが望ましい。

また、これらの化合物は経口投与用にカプセル化、打錠化またはエマルジョンまたはシロップに調製される。医薬上許容される固体または液体担体を添加して、組成物を強化または安定化させ、または組成物の調製を容易にする。固体担体は、デンプン、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、白糖、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸、タルク、ペクチン、アカシア、寒天またはゼラチンを包含する。液体担体は、シロップ、ピーナツ油、オリーブ油、食塩水および水を包含する。担体は、また、モノノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような除放性物質を单独またはワックスと共に含有してもよい。固体担体の量は変化するが、好ましくは、単位投与量当たり約2.0mg～約1gの間である。医薬調製物は、錠剤形の場合、粉剤、混合、顆粒化、および必要なならば、圧縮化; またはハードゼラチンカプセル形の場合、粉碎、混合および充填を含む通常の調剤技術に従って調製される。液体担体を用いる場合、調製物はシリップ、エリキシル、エマルジョンまたは水性懸濁剤の形態である。このような液体処方は、直接的に経口投与、またはソフトゼラチンカプセルに充填して投与される。

経直腸投与の場合、本発明の化合物はまた、カカオ脂、グリセリン、ゼラチンまたはポリエチレングリコールのような賦形剤と組み合わせて、坐剤に成型してもよい。

本発明は、また、哺乳動物、特にヒトにおいて血小板凝集および血栓形成を阻害する方法であつて、式(1)のペプチドおよび医薬上許容される担体を内部投与することからなる阻害方法を提供する。このような療法についての適応症は、急性心筋梗塞(AMI)、深部脈血栓症、肺栓栓症、解剖無尿症、一過性虚血发作(TIA)、糞中および他の梗塞原因障害、および不安定アングナを包含する。分段性肺内凝固(DIC)、敗血症、手術または感染性ショック、手術後および分娩後外傷、心肺バイパス手術、不適合輸血、肺膜早期剥離、血栓症性血小板減少性紫斑症(TTP)、ヘビ毒および免疫病のような慢性的または急性的節癥性症状はこのような治療に反応しやすい。加えて、本発明の化合物は、転移状態の予防、免疫刺激を誘導する興奮性または抑制性感染症の予防または治療、骨吸収が要因である炭氣の予防または治療において有用である。

本発明の化合物を患者に、血漿中の薬剤濃度が血小板凝集またはこのようないくつかの適応症を阻害するのに十分な濃度になるように経口または非経口投与する。本発明の化合物を含有する医薬組成物を、約0.2~約50mg/kgの用量で、患者の症状に応じて投与する。急性疾患の場合、非経口投与が好ましい。血小板凝集の持久性症状の場合、化合物の5%水溶液または生理食塩水中静脈内注入液が最も有効であるが、筋肉内ボーラス注射でも十分である。慢性であるが、抵抗でない血小板凝集の症状の場合、カプセルまたは錠剤の経口投与またはポーラス筋肉内注射が適当である。本発明の化合物を一日につき1~4回、約0.4~約50mg/kgのレベルで投与して、一日用量が合計約0.4~約200mg/kg/Hとする。

本発明はさらにフィブリン溶解療法後の動脈または静脈の再狭窄の防止法であつて、式(1)の化合物およびフィブリン溶解剤を内部投与することからなる剣呑法を提供する。フィブリン溶解療法におけるある種の化合物の投与は、再狭窄を完全に防止するかまたは再狭窄までの時間を延長することが判明している。本発明の内容において用いいる場合、フィブリン溶解剤なる語は、天然または合成製品のいずれであっても、フィブリン血栓の溶解を直接または間接的に生じさせる化合物を意味する。プラスミノーゲン活性化剤は酵母の・酵母のフィブリン溶

解剤である。有用なプラスミノーゲン活性化剤は、例えば、アニストレブラーゼ、ウロキナーゼ(UK)、プロテロキナーゼ(pUK)、ストレトキナーゼ(SK)、組織プラスミノーゲン活性化剤(tPA)、および化学会社に修飾されているか、または1個またはそれ以上のアミノ酸が付加、欠失または置換されているか、または1個またはそれ以上の機能領域が付加、消失もしくは1個のプラスミノーゲン活性化剤の活性部位を別のプラスミノーゲン活性化剤またはフィブリン結合分子のフィブリン結合領域と合するように変更されている変異体のようないくつかのプラスミノーゲン活性化剤活性を保持する、その突然変異または変異株を含む。他の例示的変異株は、1個またはそれ以上のグリコシル化部位が変更されているtPA分子を包含する。プラスミノーゲン活性化剤のうち好ましいのは、第一アミノ酸配列が成長因子領域でプラスミノーゲン活性化剤のC端半胱酸が増加するように変更されているtPA変異株である。tPA成長因子変異株は、例えば、ロビンソン(Robinson)ら、EP-A0 297 589およびブラウン(Browne)ら、EP-A0 240 334に開示されている。他の変異株は、ハイブリッドタンパク質、例えば、EP 0 028 489、EP 0 155 387およびEP 0 297 882(そのすべてを出典明示により本明細書の一部とする)に開示されているものと包含する。アニストレブラーゼが本発明における使用に好ましいハイブリットタンパク質である。フィブリン溶解剤は、天然源から単離されるが、通常は遺伝子工学の伝統的方針により产生される。

tPA、SK、UK、UKおよびpUKの角川な処方は、例えばEP-A 0 211 1592、EP-A 0 092 182および米特許第4,568,543号(そのすべてを出典明示により本明細書の一部とする)に開示されている。興味的には、フィブリン溶解剤は、緩衝等張水溶液、例えば、酢酸またはアシン酸ナトリウムまたはアンモニウム緩衝液(pH3.3~5.5)に処方される。ポリビニルビロドン、ゼラチン、ヒドロキセルロース、アカシア、ポリエチレン、グリコール、マンニトールおよび塩化ナトリウムのような別の賦形剤を添加してもよい。このような製成物は凍結乾燥できる。

(31) 医薬組成物は、式(1)の化合物およびフィブリン溶解剤の両方を同一容器中に処方してもよいが、別の容器内に処方するのが好ましい。両方の薬剤を溶液形態にて提供する場合、同時投与用の注入／注射系に、またはタンデム装置中に含めることができる。

このような投法の適応症は、心筋梗塞、深静脉血栓症、肺塞栓症、卒中および他の梗塞関連障害を包含する。本発明の化合物をtPAまたは他のフィブリン溶解剤の非経口投与の直前、同時に、または直後に投与する。再灌流が、最大限、療法後の再閉塞を阻害するように確立された後も、本発明に係る化合物での治療を十分な期間続けるのが望ましいことが判明している。tPA、SK、UKまたはPKの有効用量は0.5～5mg/kgであり、ペプチドの有効用量は約0.1～2.5mg/kgである。

阻害剤およびフィブリン溶解剤を同時にまたは別々に都合よく投与する場合、1個の容器、例えば、箱、カートンまたは他の容器、個別のピン、袋、バイアルまたは他の容器であって、各々、前記の有効量の非経口投与用阻害剤および前記の有効量の非経口投与用tPAまたは他のフィブリン溶解剤を入れたものからなるキットが調製される。このようなキットは、例えば、別々の容器または同一の容器に入れた両薬剤と、所望の凍結乾燥プラグと、復元用溶液の容器とからなっていてよい。この変形は、復元用溶液および凍結乾燥プラグを1個の容器の2つのチャンバーに含むものであり、これを使用前に混合できる。このような装置では、フィブリン溶解剤および本発明の化合物を別々に、2個の容器にパッケージしたり、または粉末として一緒に凍結乾燥して1個の容器にて提供できる。両薬剤を溶液形態にて提供する場合、これら薬剤は同時に用いられ、注入／注射系またはタンデム装置にて提供できる。例えば、血小板凝集阻害剤は、静脈内注射可能な形態、またはチューブを介して一列に別の注入／バッグ内のフィブリン溶解剤に連結した注入バッグに入れてもよい。このような系を用いた場合、患者は、最初、ボーラス型の阻害剤の注射または注入を受け、続いてフィブリン溶解剤の注入を受けることができる。

本発明の化合物の薬理活性を、<sup>3</sup>H-SK&F107260(公知のRCD-

(32) フィブリノゲン拮抗剤)のGPIIb-IIIaレセプターとの結合を阻害する能力:;<sup>1</sup> n vitroで血小板凝集を阻害する能力およびin vivoで血栓形成を阻害する能力により評価する。

#### RCD-媒介 GPIIb-IIIa結合の阻害

##### GPIIb-IIIaの構型

10ユニットの古い、洗浄したヒト血小板(赤十字より入手)を、3%オクチルグルコシド、2.0 mMトリス-HCl(pH 7.4)、1.40 mM NaCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>中、4°Cで2時間、穏やかに攪拌するで溶解させた。その溶解物を100,000gで1時間遠心分離に付した。得られた上清液を、2.0 mMトリス-HCl(pH 7.4)、1.00 mM NaCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、1%オクチルグルコシド(緩衝液A)で予備平衡した、5mlのレンチル・レクチン・セファロース4Bカラム(E.Y.Labs)に加えた。2時間インキュベーションした後、該カラムを冷却緩衝液A(50ml)で洗浄した。レクチン保持GPIIb-IIIaを1.0%デキストロース含有の緩衝液Aで溶出した。すべての操作は4°Cで行つた。得られたGPIIb-IIIaは、SDSポリアクリラミドゲル電気泳動操作によれば、純度が>95%であった。

GPIIb-IIIaのリボソームへの組み込みホスファチジルセリン(70%)およびホスファチジルコリン(30%)の混合物(Avanti Polar Lipids)を、窒素流下、ガラス管壁に乾燥させた。精製したGPIIb-IIIaを最終濃度0.5mg/mlに希釈し、1:3(w:w)のタンパク質:リン脂質の比にてリン脂質と混合した。該混合物を再び懸濁させ、バソソニケーターにて5分間超音波処理に付した。ついで、該混合物を、1.00倍過剰の5.0 mMトリス-HCl(pH 7.4)、1.00 mM NaCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>(2回交換)に対する12,000-14,000分子量カットオフ透析を用いて一夜透析した。GPIIb-IIIa含りポリマーを少し、1.2,000gで1

5分間遠心分離に付し、約1mg/mlの最終タンパク質濃度で再び透析緩衝液に懸濁させた。該リボソームを必要になるまで-70°Cで貯蔵した。

(33)

特許平8-505846

## GPIIb-IIIaへの競合結合

フィブリノゲンレセプター (GPIIb-IIIa) に対する結合を、RGD型アガンドとして  $[H] - SK\&F - 107260$  を用いる間接的競合結合法により検定した。該結合検定は、 $22\ \mu M$  の親水性デュラポア (dulapore) 膜を用い、 $96\text{-}\mu\text{エル}$  の透過プレート装置 (ミリポール・コーポレーション (Millipore Corporation), Bedford, MA) にて行った。該ウェルを  $10\ \mu g/mL$  のポリシン (シグマ・ケミカル社 (Sigma Chemical Co.), St. Louis, MO.)  $0.2\ mL$  で、室温で 1 時間、プレコートし、非特異的結合を遮断した。種々の濃度の非標識ベンザシアザピンを、四重試験にて該ウェルに加えた。 $[H] - SK\&F - 107260$  を  $4.5\ nM$  の最終濃度にて各ウェルに加え、つづいて精製した血小板 GPIIb-IIIa 組合  $[H] - SK\&F - 107260$  を加えた。混合物を室温で 1 時間インキュベートした。GPIIb-IIIa 組合  $[H] - SK\&F - 107260$  を、ミルポール透過マニホールドを用いる過濾により非結合より分離し、つづいて冰冷緩衝液 (2皿、各  $0.2\ mL$ ) で洗浄した。過紙上に残っている結合放射活性を、ベックマン・リキッド・シンチレーション・カウンター (Beckman Liquid Scintillation Counter) (Model LS6800) におけるレディー・ソルブ (Ready Solve) (Beckman Instruction, Fullerton, CA)  $1.5\ mL$  にて計数した (40%効率)。非特異的結合を  $2\ \mu M$  の非標識 SK&F-107260 の存在下で測定し、それはサンブルに加えた全放射活性の 0.14%未満であった。すべてのデータは 4 回試験の平均である。本検討の化合物は  $[H] - SK\&F - 107260$  組合を約  $10\ \mu M$  ないし約  $200\ \mu M$  の範囲の  $K_i$  で阻害する。

## 血小板凝集の阻害

血液を特定の実験を受けたことがない雑種成犬より収集した (シトレー処理に付し、凝固作用を抑制した)。血小板に富む血漿 (PRP) を、 $150\times g$  で 1 分間、室温で遠心分離に付すことにより調製した。洗浄した血小板を PRP を  $800\times g$  で 10 分間遠心分離に付することで調製した。こうして得られた細胞ペレットを、Ca<sup>2+</sup> 不含 Tyrode緩衝液 (pH 6.5) にて 2 回洗浄し、 $3\times 10^6$

(34)

特許平8-505846

細胞/mL の濃度で、 $1.8\ mM$  Ca<sup>2+</sup> 含有の Tyrode緩衝液 (pH 7.4) に再び懸濁させた。すべての血小板凝集の検定において、化合物をアゴニスト添加の 3 分前に加えた。最終アゴニスト濃度は、トロンビン (0.1 単位/mL) もよび ADP ( $2\ mM$ ) (シグマ社) であった。凝集を Chrono-Log Lumi-Aggregometerにてモニター観察した。アゴニスト添加の 5 分後の光透過率を用い、式 :

$$\% \text{凝集} = [(90 - CR) / (90 - 10)] \times 100$$

[式中、CR はチャート読み、90 はベースライン、10 は PRP ブランク読みを意味する]

に従って凝集 % を算定した。IC<sub>50</sub> を、「凝集の削除 %」対「化合物濃度」をプロットすることにより測定した。化合物を  $200\ nM$  で検定し、逐次、2 つのスクーターで希釈し、適当な用具が落曲線を確立した。

本群例の化合物は、ADP で刺激されたヒト血小板の凝集を約 70 ~ 約 200  $\mu M$  の IC<sub>50</sub> で阻害する。

化合物の血漿中プロテアーゼに対する安定性を評価するために、化合物をアニストの添加前に PRP 中で 3 時間 (3 分ではなく) 培養した。

## 血小板凝集の in vivo 阻害

血栓形成の in vivo 阻害を、エイケン (Aiken) ら、プロスタグラジンジンズ (Prostaglandins), 19, 629 (1980) に記載されている方法にしたがって、麻酔したイスにペプチドを注入し、全身性および血栓学的効果を記録することにより測定する。

以下の実施例は、本発明の範囲を何ら制限するものではなく、本発明の化合物の調製法および使用を説明するものである。多くの他の具体例は、当業者には自明であり容易に利用可能であろう。

実施例  
実施例 1

4-[2-[3-[6-アミノ-2-ピリジニル]-1-オキソプロピル]-メチル]-アミノ]-1-オキソエチル] フェノキシ酢酸

(i) 3-(2-[6-プロモビリジル] )-プロパルギルアルコール  
2, 6-ジプロモビリジン (1.5 g, 6.3ミリモル) をフラスコに入れ、該フラスコをアルゴンでフラッシュした。トリエチルアミン (2.0 ml) を加え、該フラスコを0℃に冷却した。このフラスコに、プロパルギルアルコール (5 ml) 、8.5ミリモル) 、ビス(トリフェニルホスフィン) バラジウム (II) クロリド (1.5 g, 1.4ミリモル) よりヨウ化第一銅 (0.50 g, 2.6ミリモル) を加えた。反応混合物を0℃または20分間攪拌し、ついで室温に加温し、攪拌をアルゴン下で1.8時間続けた。この期間の経過後、反応混合物を酢酸乙チルで希釈し、酢酸乙チルリソス液と一緒に濾過した。溶媒を蒸発させ、得られた淡褐色固体をクロマトグラフィー(シリカゲル、70%酢酸エチル/ヘキサン) に付し、淡橙色固体として粗生成物 (8 g, 5.9%)を得た。これをヘキサンでトリチュレートし、淡黄色固体として生成物 (6.5 g, 4.8%)を得た。  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.52 ("t", 1H,  $J=7.8$ ) ; 7.45 (d, 1H,  $J=7.4$ ) ; 7.39 (d, 1H,  $J=7.4$ ) ; 4.52 (s, 2H) 。マスペクトル: 194 (M+H $^-$ -H<sub>2</sub>O) ; 212 (M+H $^-$ ) ; 230 (M+Na $^+$ ) ; 254 (M+Na $^+$ ) 。

(ii) 3-(2-[6-プロモビリジル] )-プロパシ-1-オール  
シ-1-ブロピニル) ピリジン) が観察された。

(iii) 3-(2-[6-プロモビリジル] )-プロパシ-1-オール  
3-(2-[6-プロモビリジル] )-プロパルギルアルコールをチレイ (Ti 11ey) の方法 (JOC, 1988, 386頁) を用いて還元した。(1) (4.20 mg, 2.0ミリモル) をエタノール (10 ml) に溶かし、酸化白金 (IV) 水和物 (2.0 mg, 0.08ミリモル) およびトリエチルアルミニン (0.20 ml, 1.5ミリモル) で処理した。該フラスコをH<sub>2</sub>でフラッシュし、大気圧のH<sub>2</sub>下、室温で1時間攪拌した。ついで反応混合物を酢酸エチルを用いるショートシリカゲルプレートを介して濾過し、触媒のほんなどを除去した。得られた灰色油をクロマトグラフィー(シリカゲル、5.0%酢酸エチル/ヘキサン) に付し、無色油として生成物 (3.10 mg, 7.2%)を得た。NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.48 ("t", 1H,  $J=7.8$ ) ; 7.16 (d, 1H,  $J=7.5$ ) ; 4.12

(b, r, 1H) ; 3.69 (t, 2H,  $J=6.2$ ) ; 2.88 (t, 2H,  $J=7.5$ ) ; 1.97 ("q", 2H,  $J=6.6$ ) 。マスペクトル: 198 (M+H $^-$ -H<sub>2</sub>O) ; 216 (M+H $^-$ ) ; 238 (M+Na $^+$ ) 。

(iv) 3-(2-[6-プロモビリジル] )-ブロピオニ酸  
3-(2-[6-プロモビリジル] )-ブロパシ-1-オール (1.3 g, 6.0ミリモル) をアセトン (10.0 ml) に溶かし、0℃に冷却した。最後の添加から20分経過した後、反応物を過剰のイソプロパノールでクエンチし、10分間攪拌した。ついで、該反応混合物を水で希釈し、ロータリー-エバボレーターに付して、有機溶媒を除去した。残りの水溶液をさらに水で希釈し、酢酸エチルで4回抽出した。有機層をブライアンで1回リンスし、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて白色固体として生成物 (1.1 g, 8.0%)を得た。NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.48 ("t", 1H,  $J=7.8$ ) ; 7.34 (d, 1H,  $J=7.9$ ) ; 7.17 (d, 1H,  $J=7.5$ ) ; 3.09 (t, 2H,  $J=7.2$ ) ; 2.85 (t, 1H,  $J=7.2$ ) 。マスペクトル: 212 (M+H $^-$ -H<sub>2</sub>O) ; 230 (M+H $^-$ ) ; 254 (M+Na $^+$ ) 。

(v) 3-(2-[6-アミノビリジル] )-ブロピオニ酸  
ドライアイス/アセトン冷却器を備えた三ツ口フラスコおよびガラス搅拌板を備えた機械搅拌機にて、アンモニア (2.50 ml) を冷却した。このフラスコにFe (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>・9H<sub>2</sub>O (約1.00 mg) およびカリウム元素 (7.5 g, 1.90ミリモル) を加えた。得られた暗褐色溶液を還流温度で7.5分間攪拌し、その期間経過後、乾燥THF (1.0 ml) 中の3-(2-[6-ブロモビリジル] )-ブロピオニ酸 (1.2 g, 5.2ミリモル) を加えた。約10分後、さらに1.0 mlのTHFを加えた。反応混合物を6.5時間加熱還流し、ついで塩化アンモニウム (6.0 g) でクエンチした。アンモニアを一液熱浴させた。得られた黄褐色固体を酢酸エチルで徹底的に抽出し、こうして得られた粗生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル、1.5%メタノール/1%酢酸/塩化メチレン) に付した。酢酸塩として所望の生成物 (0.47 g, 4.0%)を得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7. 62 ("t", 1H, J = 8. 0) ; 6. 64 (d 1H, J = 8. 7) ; 6. 60 (d, 1H, J = 7. 3) ; 2. 92 (t, 2H, J = 6. 8) ; 2. 60 (t, 2H, J = 6. 9) ; 1. 94 (br)。マススペクトル : 149 (M+H-O) ; 167 (M+H)。さらに、13Cスペクトルのプロモアミドが得られた。

(v) 4-[2-[3-[6-アミノ-2-ビリジニル]-1-オキソプロピル-(メチル)-アミノ]-1-オキソエチル] フェノキシ酢酸 - (2-[6-アミノビリジル])-ブロピオン酸 (95mg、0. 42ミリモル)、4-[2-(メチルアミノ)-1-オキソエチル] フェノキシ酢酸ベンゾイルエステル塩酸塩 (149mg、0. 43ミリモル) および1-ヒドロキシペントリアゾール水和物 (HOBT) (76mg、0. 56ミリモル) をジメチルホルムアミド (8ml) に含し、ラスコをアルゴンでフラッシュした。ついで、シソプロピルエチルアミン (33.5μl、1. 9ミリモル) を加え、該ラスコを0℃に冷却した。該混合物を5分間攪拌した後、1-(3-ジメチルアミノ)プロピル-3-エチカルカルボジミド塩酸塩 (EDC) (103mg、

1) ; 2. 99 (t, 2H, J = 6. 5)。このピークはアミド結合感覚性主体に対応する対となるセット (比率が約3:1) を有した。マススペクトル : 370 (M-H) ; 484 (M+CF<sub>3</sub>COO) ; 741 (2M-H)。元素分析 : C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>・1. 0 F<sub>3</sub>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H・0. 5 H<sub>2</sub>Oとして、計算値(%) : C, 51. 02; H, 4. 69N, 8. 50; 测定値(%) : C, 51. 19; H, 4. 38; N, 8. 14。

## 実施例2

4-[2-[4-[6-アミノ-2-ビリジニル]-1-オキソブチル-(メチル)アミノ]-1-オキソエチル] フェノキシ酢酸  
(i) 4-(2-[6-ブロモビリジル]-3-ブチシ-1-オールプロパルギルアルコールの代わりに3-ブチシ-1-オールを用い、実施例1(i)と同様の反応を行った。収率: 49%。NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7. 49 ("t", 1H, J = 7. 7) ; 7. 41 (d, 1H, J = 7. 8), 7. 34 (d, 1H, J = 7. 3) ; 3. 85 (t, 2H, J = 6. 1) ; 2. 72 (1, 2H, J = 6. 2)。マススペクトル: 226 (M+H) ; 250 (M+Na)。ビースーアダツを

0. 54ミリモル)を一度に加え、該混合物を室温に加温した。該混合物をアルゴン下で3日間攪拌した。ついで、高純度を用いて数時間、ジメチルホルムアミドを除去了。得られた濁液をクロマトグラフィー (シリカゲル、10%メタノール/塩化メチレン) に付した。こうして得られた生成物 (45mg、0. 097ミリモル) をメタノール (16mg) 中に溶解したパラジウム (炭素上10%) で處理した。該ラスコをH<sub>2</sub>でフラッシュし、ついでH<sub>2</sub>ガス下、室温で数時間攪拌した。溶液をイソプロパノールで希釈し、濾過し、ロータリーエバボレーターを用いて溶液を除去した。逆相HPLCにより所望の生成物をトリフルオロオロ酢酸塩 (2工程について17%収率) として得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7. 96 (d, 2H, J = 8. 8) ; 7. 76 ("t", 1H, J = 8. 1) ; 7. 03 (d, 2H, J = 8. 8) ; 6. 81 (d, 1H, J = 9. 0) ; 6. 73 (d, 1H, J = 7. 3) ; 4. 87 (s, 2H) ; 4. 72 (s, 2H) ; 3. 14 (s, 3H) ; 3. 05 (t, 2H, J = 6

1.6%収率にて得た。

(ii) 4-(2-[6-ブロモビリジル]-3-ブチシ-1-オール例1(ii)と同様の反応を行った。収率: 82%。NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7. 46 ("t", 1H, J = 7. 6) ; 7. 30 (d, 1H, J = 7. 6) ; 7. 12 (d, 1H, J = 7. 3) ; 3. 68 (t, 2H, J = 6. 3) ; 3. 0 (br, 1H) ; 2. 79 (t, 2H, J = 7. 7) ; 1. 79 (m, 2H) ; 1. 63 (m, 2H)。マススペクトル: 212 (M+H-H<sub>2</sub>O) ; 230 (M+H) ; 252 (M+Na)。元素分析: C, H, NOBrとして、計算値(%) : C, 46. 98; H, 5. 26; N, 6. 09; 測定値(%) : C, 46. 96; H, 5. 16; N, 5. 89。また、オレフィンを8%収率にて得た。

(iii) 4-(2-[6-ブロモビリジル]-3-ブチシ-1-

4-(2-[6-アミノビリジル] )-ブタン-1-オールを用い、実施例1  
(iii)と同様の反応を行った。収率: 9.5%。NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 9. 9 (br, 1H) ; 7. 48 ("t", 1H, J = 7. 6) ; 7. 32 (d, 1H, J = 7. 8) ; 7. 14 (d, 1H, J = 7. 3) ; 2. 84 (t, 2H, J = 7. 5) ; 2. 42 (t, 2H, J = 7. 1) ; 2. 06 ("q", 2H, J = 7. 3)。

(iv) 4-(2-[6-アミノビリジル] )-ブタン酸

4-(2-[6-アミノビリジル] )-ブタン酸を用い、酢酸エチルから再結晶で最終精製を行う以外、実施例1 (iv)と同様の反応を実施した。收率: 7.1%。NMR(CD<sub>3</sub>OD) : 7. 58 ("t", 1H, J = 8. 0) ; 6. 59 (m, 2H) ; 2. 71 (t, 2H, J = 7. 6) ; 2. 30 (t, 2H, J = 7. 1) ; 1. 95 ("q", 2H, J = 7. 3)。マススペクトル: 163(M+H-H<sub>2</sub>O) ; 181(M+H)。

(v) 4-[2-[4-[6-アミノ-2-ビリジニル]-1-オキソブチル-(メチル)アミノ]-1-オキソエチル] フェノキシ酢酸  
4-(2-[6-アミノビリジル] )-ブタン酸を用い、水素添加後、触媒を除去するための濾過をイソプロパノールの代わりに1%酢酸/水で実施する以外、実施例1 (v)と同様の反応を実施した。全収率: 2.6%。NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 7. 93 (d, 2H, J = 8. 7) ; 7. 75 ("t", 1H, J = 8. 0) ; 7. 62 (br, 1H) ; 7. 4 (d, 2H, J = 8. 8) ; 6. 73 (d, 1H, J = 8. 8) ; 6. 66 (d, 1H, J = 7. 2) ; 4. 83 (s, 2H) ; 4. 81 (s, 2H) ; 3. 36 (br) ; 3. 00 (s, 3H) ; 2. 70 (t, 2H, J = 7. 6) ; 2. 45 (t, 2H, J = 7. 3) ; 1. 86 (m, 2H)。このピークもまた、アミド結合配位異性体に対応する対となるセット(比率が約2:1)を有した。マススペクトル: 384(M-H) ; 498(M+CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>) ; 769(2M-H)。元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>・1.5F<sub>3</sub>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H・2.OH<sub>2</sub>Oとして、計算値(%): C, 46. 63; H, 4. 85; N, 7. 09; 测定値(%): C, 46. 25; H, 5. 02

; N, 6. 88。

### 実施例3

3-[6-アミノ-2-ビリジニル]-1-ブロピオニル-グリシル-L-アスパルチル-L-フェニルアルаниン  
3-(2-[6-アミノビリジル] )-ブロピオン酸(6.3mg, 0.28ミモル)、HOBT(5.0mg, 0.37ミモル)、HCl・H<sub>2</sub>N-Gly-Asp(OBn)-Phe-OBn(1.55mg, 0.28ミモル)およびジソプロピルカルアミンを乾燥ジメチルホルムアミド(7ml)中に含した。反応混合物を0℃に冷却した。EDC(6.8mg, 0.35ミモル)を一度に加え、反応混合物を室温に加温し、アルゴン下に置いた。1.8時間経過後、ジメチルホルムアミドをロータリーエバボレーター上40℃で除去した。残渣を酢酸エチルと水の間に分配し、有機層を水で1回、5%ケン酸で2回、再塩水で1回、5%炭酸水素ナトリウム溶液で2回、再び水で、最後にブラインでリンスした。有

機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、酢酸エチルを除去した。この溶液から、出発ペプチド8.5mg(5.5%)を回収した。合した水性リンス液を希NaOHでpH9に調整し、ジクロロメタンで抽出した。こうして得られた油をクロマトグラフィー(シリカゲル、5%メタノール/塩化メチレン)に付した。こうして得られた生成物(3.0mg, 0.5ミモル)をエタノール(5ml)に浴かし、1.0%Pd/C(ブタノールで浸らせた)(1.0mg)で処理した。フ拉斯コをH<sub>2</sub>でフラッシし、H<sub>2</sub>雰囲気下で1.8時間搅拌した。この時間経過後、TLCはいくらかの量の出発物質を示し、そこでさらに1.0%Pd/C(7mg)を加え、該反応混合物をH<sub>2</sub>下に置いた。さらに2.4時間後、ロータリーエバボレーターを用いて溶媒を除去し、残渣を1%酢酸/水で処理した。溶液を濾過し、HPLCを用いて精製した。これにより白色粉末として所望の生成物(1.9mg)を得た。全収率: 10%。NMR(CD<sub>3</sub>OD) : 7. 79 ("t", 1H, J = 8. 1) ; 7. 22 (m, 5H) ; 6. 81 (d, 1H, J = 9. 0) ; 6. 73 (d, 1H, J = 7. 2) ; 4. 74 ("t", 1H, J = 5. 1) ; 4. 61 (m, 1H) ; 3. 85 (s, 2H) ; 3. 18 ("a-b", 1H, J =

(41) 4. 5) ; 3. 0 2 (m, 3H) ; 2. 7 9 (" a-b", 1H, J = 5, 0) ; 2. 6 6 (m, 3H)。マススペクトル: 4 8 4 (M-H) ; 5 9 8 (M+ $C_F, COO$ )。元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2. 5 F, C, O, H・2. 5 H<sub>2</sub>Oとして、計算値(%) : C, 41. 24; H, 4. 22; N, 8. 59; 測定値(%) : C, 41. 30; H, 4. 26; N, 8. 81。

## 実施例4

4-[6-アミノ-2-ビリジニル]-t-ブチリルグリシル-(L)-アスパルチル-(L)-フェニルアラニン

4-(2-[6-アミノビリジル])-アブタン酸を実施例3と同様の方法にて処理した。全収率: 11%。NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8. 21 (d, 1H, J = 8, 1); 8. 16 (br, 1H); 8. 01 (d, 1H, J = 7. 7); 7. 80 (" t", 2H, J = 7. 9); 7. 20 (m, 5H); 6. 79 (d, 1H, J = 8. 8); 6. 70 (d, 1H, J = 7. 3); 4. 59 (" q", " q", 1H, J = 5, 1); 4. 36 (" q", 1H, J = 5, 2); 3. 69 (s, 2H); 3. 41 (br); 2. 97 (" a-b" d, 2H, J = 5, 2, J = 8, 5); 2. 67 (m, 3H) ; 2. 42 (" a-b", 1H, J = 8, 3); 2. 19 (t, 2H, J = 7. 1); 1. 85 (m, 2H)。マスペクトル: 4 9 8 (M-H) ; 6 1 2 (M+CF, COO)。元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2. 0 F, C, O, H・1. 5 H<sub>2</sub>Oとして、計算値(%) : C, 44. 57; H, 4. 54; N, 9. 28; 測定値(%) : C, 44. 84; H, 4. 80; N, 8. 68。

## 実施例5

N'-アセチル-カナベニニルグリシル-アスパルチルアミニド

(1) N"-t-ブチルオキシカルボニル-t-ブチルオキシカルボニル-カナベニン

カナベニン硫酸鈉(5. 0 g, 1. 8, 2 ミリモル、シゲマ(Sigma) )を1. 0 % NaOH (水溶液、5. 0 ml) やおよびt-ブチルアルコール(5. 0 ml) の混合物に浴かし、室温で13時間、シガクシジ-t-ブチル(12. 0 g) 5. 5 ミリモル

t-ブチルオキシカルボニル-t-ブチルオキシカルボニルで蒸発させ、ついで減圧でメタノールより蒸発させた。粗生状物を真空中でそのナトリウム塩として貯蔵し、さらに精製することなく用いた: MS (FAB) ナトリウム塩: m/e 3 9 8 [ (M-H) + Na]。

(ii) メチルN"-t-ブチルオキシカルボニル-N" -t-ブチルオキシカルボニル-カナベニニルグリシル-t-

DMF (2. 50 ml) 4)の前記の保護剤カナベニン塩を、ジソプロピルエチルアミン(1. 9 ml, 1. 09, 3 ミリモル)、メチルグリシルアミン(4. 5 g, 3. 6, 5 ミリモル、シュバイツァーホール(Schweizerhall))、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(4. 93 g, 3. 6, 5 ミリモル) やおよびシントリオール(ジメチルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(16. 1 g, 3. 6, 5 ミリモル) と反応させ、室温で24時間攪拌せし

た。真空下での蒸発後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、8 × 20 cm, 2%メタノール/クロロホルム; シリカゲル、8 × 20 cm, 6. 0 %酢酸エチル/ヘキサン)を繰り返すことにより精製し、生成物(3. 86 g)(カナベニン硫酸鈉より47%)を得た。H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 44 (s, 9H)、1. 49 (s, 9H)、1. 98-2. 13 (m, 2H)、3. 77 (s, 3H)、3. 93-4. 24 (m, 6H)、4. 37-4. 53 (m, 1H)、5. 55-5. 68 (m, 1H)、6. 31-6. 48 (m, 1H)、7. 74-7. 84 (m, 1H)。

(iii) N"-t-ブチルオキシカルボニル-t-ベンジルアスパルチルアミド

二り<sup>†</sup>

N"-t-ブチルオキシカルボニル-t-ベンジルアスパルチル酸(5. 0 g, 1. 5, 5 ミリモル、PRF)をDMF(1. 00 ml)に浴かし、アニリン(2. 1 ml, 2. 3, 3 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(2. 3 g, 1. 7, 1 ミリモル) やおよびN, N-ジシクロヘキシカルボジミド(3. 2 g) 1. 5, 5 ミリモル) と室温で24時間反応させた。反応物を滤過し、滤液

を真空中で蒸発させた。残渣をフランククロマトグラフィー（シリカゲル、 $6 \times 20\text{ cm}$ 、1.5%酢酸エチル/ヘキサン）に付して精製し、生成物（5.70 g、9.2%）を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (s, 9 H)、2.60–3.23 (m, 2 H)、4.53–4.87 (m, 1 H)、5.20 (s, 2 H)、5.90 (d, 1 H,  $J = 9\text{ Hz}$ )、7.00–7.67 (m, 5 H)、7.40 (s, 5 H)、8.63 (br s, 1 H)。

(iv)  $\gamma$ -ベンジルーアスパルチルーアニド塩酸塩  
 $\text{N}^{\alpha}$ - $t$ -ブチルオキシカルボニル- $\gamma$ -ベンジルーアスパルチルーアニド ( $2.75\text{ g}$ 、6.9ミリモル) を $4\text{ NHCl}$ /ジオキサンと室温で4時間反応させた。反応混合物を減圧下で蒸発させた。次に、まず残渣をトルエンより蒸発させ、ついでトルエン/メタノールから蒸発させ、真空中で乾燥させて粗生成物を得、それをさらに精製することなく用いた。

(v)  $\text{N}^{\alpha}$ - $t$ -ブチルオキシカルボニル- $N^{\beta}$ - $t$ -ブチルオキシカルボニル- $\gamma$ -カナバニニルーグリシン  
 $\gamma$ -ジオキサン ( $1.0\text{ ml}$ ) 中のメチル $\text{N}^{\alpha}$ - $t$ -ブチルオキシカルボニル- $N^{\beta}$ - $t$ -ブチルオキシカルボニル- $\gamma$ -カナバニニルーグリシナーート ( $1.54\text{ g}$ 、3.45ミリモル) を $1\text{ N NaOH}$  (水性) と室温で4.5時間反応させた。反応混合物のpHを5.5–6.0に調整し ( $1\text{ N HCl}$ ) 、ついで真空中で蒸発させた。残渣をトルエンより蒸発させ、減圧下で乾燥させて生成物を得、それをさらに精製することなく用いた。

(vi)  $\text{N}^{\alpha}$ - $t$ -ブチルオキシカルボニル- $N^{\beta}$ - $t$ -ブチルオキシカルボニル- $\gamma$ -カナバニニルーグリシン- $\gamma$ -ベンジルーアスパルチルーアニド塩酸塩および $\text{N}^{\alpha}$ - $t$ -ブチルオキシカルボニル- $N^{\beta}$ - $t$ -ブチルオキシカルボニル- $\gamma$ -カナバニニルーグリシナーントリアルアミン ( $3.61\text{ ml}$ をDMF ( $2.0\text{ ml}$ ) に溶かし、ジイソプロピルエチルアミン ( $9.32\text{ mg}$ 、6.9ミリモル) およびベンゾトリアゾール ( $9.32\text{ mg}$ 、6.9ミリモル) およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス (ジメチルア

ミノ) ホスホニウムヘキサフルオロボスファート ( $3.05\text{ g}$ 、6.9ミリモル) で処理し、室温で5日間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、残渣をフランククロマトグラフィー（シリカゲル、 $6 \times 21\text{ cm}$ 、3~10%メタノール/クロロホルム；シリカゲル、 $6 \times 21\text{ cm}$ 、6.0–1.0%酢酸エチル/ヘキサン）を繰り返すことにより精製し、少量のHMPPA (BOP誘導体) の混ざった生成物 ( $2.20\text{ g}$ 、8.9%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.00 (Hz)  $\delta$  1.43 (s, 9 H)、1.47 (s, 9 H)、1.97–2.27 (m, 2 H)、3.03 (d, 2 H,  $J = 7.5\text{ Hz}$ )、3.77–4.10 (m, 4 H)、4.20–4.55 (m, 1 H)、4.90–5.23 (m, 1 H)、5.17 (s, 2 H)、5.93 (d, 1 H,  $J = 7.5\text{ Hz}$ )、6.17 (br s, 2 H)、6.83–8.1

7 (m, 13 H)、8.87 (br s, 1 H)； $\text{MS}$  (ES)  $m/e$  714 (M+H)<sup>+</sup>。

(vii) カナバニニルーグリシン- $\gamma$ -ベンジルーアスパルチルーアニド塩酸塩  
 $\gamma$ -ジオキサンより2回、ついでトルエンより蒸発させた。残渣をトルエンより蒸発させ、塩酸塩として粗生成物を得、それをさらに精製することなく用いた。

(viii)  $\text{N}^{\alpha}$ -アセチル- $\gamma$ -カナバニニルーグリシン- $\gamma$ -カナバニニルーアスパルチルーアニド  
 $\gamma$ -ジオキサン ( $4.86\text{ mg}$ 、0.677ミリモル) をTFAと室温で2時間反応させた。反応混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をトルエンより、4.9HCl/ジオキサンと室温で4.5時間反応させた。反応混合物のpHを5.5–6.0に調整し ( $1\text{ N HCl}$ ) 、ついで真空中で蒸発させた。残渣をトルエンより蒸発させ、減圧下で乾燥させて生成物を得、それをさらに精製することなく用いた。

前記の粗塩をDMFに溶かし、ジイソプロピルエチルアミンで中和した。無水酢酸 ( $6.4\mu\text{l}$ 、0.677ミリモル) を加え、得られた溶液を室温で2.4時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、残渣をフランククロマトグラフィー（シリカゲル、 $4 \times 20\text{ cm}$ 、2.0%メタノール/クロロホルム）に付して精製し、生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 9.0MHz)  $\delta$  2.02 (s, 3 H)、2.15 (t, 2 H,  $J = 6.0\text{ Hz}$ )、2.93–3.17 (m, 2 H)、3.83–4.10 (m, 4 H)、4.27–5.13 (m, 2 H+HOH)。

D)、5. 20 (s, 2H)、6. 83-7. 93 (m, 1OH) ; MS (ES)  
m/e 466 (M+H)。

(ix) N'-アセチル-カナバニニルーグリシンルースバルチルアミニド  
前述の保護ペプチドを5%Pd/Cを含むメタノール中に溶かし、水素 (P-  
ル (Parr) 反応器、50psl、室温) と4時間反応させた。反応混合物をセラ  
イトバッドを介して濾過し、濾液で蒸発させた。ついで、残渣をトルエンおよび  
メタノールの混合物により溶解させ、粗生成物 (1.90mg) を得た。この物質  
の一部 (9.6mg) をn-ブタノール：酢酸：水 (4:1:5) の上相で溶出す

る分配クロマトグラフィー (G-25、2. 5cm×1cm) に付して精製し、  
細粉な生成物 (4.7. 6mg) を得た。ES (FAB) m/e 466 [M+H]  
, m/e 464 [M-H] ; HPLC k' 2. 29 [5μPRP-1 : ハミ  
リトン (Hamilton)、4. 6×2.50mm、流速=1. 5ml/分、UV検出 (2  
2.0nm)、8.8:1.2 (0. 1%トリフルオロ酢酸 (水性) : 0. 1%トリ  
フルオロ酢酸/アセトニトリル) ; HPLC k' 2. 79 [5μPRP-1  
: ハミトン、4. 6×2.50mm、流速=1. 5ml/分、UV検出 (2.20n  
m)、勾配溶出 (0. 1%トリフルオロ酢酸 (水性) : 0. 1%トリフルオロ酢  
酸/アセトニトリル) を9.5:5 (2.0分間) で開始し、50:50 (5分間)  
に保持し、9.5:5 (5分) に戻す ; TLC Rf 0. 23 (シリカゲル、  
4:1:1ブタノール：酢酸：水) ; TLC Rf 0. 42 (シリカゲル、1  
: 1:1ブタノール：酢酸：水：酢酸エチル)。

## 実施例6

4-[N-メチル-N-[3-(4-ビリジニル)プロピノイル]アミノ]  
アセチル]-2, 2'-[1, 2-フェニレンビス(オキシ)]ビス酢酸  
(I) N-(カルボベンジルオキシ)アドレノロン

アドルノロン醋酸晶 (2.8. 6g, 0. 121モル) の5℃で懸濁した2N水  
酸化ナトリウム (2.00ml) 中溶液に、クロロギ酸ベンジル (20. 6g, 0  
. 121モル) のトルエン (1.8ml) 中溶液および2N水酸化ナトリウム溶液  
(6.0ml) を順序的に滴下した。得られた浴液を5℃で7.5分間攪拌し、水 (2

3.0ml) で希釈し、1N塩酸 (5.36ml) で酸性化した。得られた懸濁液を3  
0分間攪拌した後、形成した淡緑色固体を通過し、水 (1.80ml) 中にて懸濁  
し、再び通過した。濾過ケーキをエタノール (1.35ml) 中にて手筋に懸濁し  
、濾過し、風乾した。固体をエタノール (1.35ml) でトリチュートし、濾  
過し、真空乾燥して標記化合物 (2.8. 6g, 7.5%)を得た。融点 183-6  
℃。

<sup>1</sup>H NMR (250MHz, MeOD) δ 7. 35 (m, 7H)、6. 83 (d  
, 1H)、5. 1 (s, 2H)、4.55 (s, 2H)。

(ii) 4-[N-(カルボベンジルオキシ)-N-メチルアミノ]アセチル-  
2, 2'-[1, 2-フェニレンビス(オキシ)]ビス酢酸ジメチルエステル  
実施例6 (i) の化合物 (2.3. 6g, 0. 0748モル)、アセトン (3.4  
0ml) および無水炭酸カリウム (21. 0g) の混合物を、アルゴン下、7.0  
分間加熱回流した。得られた懸濁液を室温まで冷却し、プロモ酢酸メチル (2.9  
0g, 0. 189モル) で滴下処理した。該懸濁液を、室温で16時間、5.0  
℃で6時間攪拌し、冷却し、過濾した。濾液を濃縮し、残渣をクロロメタン (8.00ml)  
に溶かした。浴液を水 (1.60ml)、5%水性炭酸カリウム (2.0  
1.00ml) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) した。濾液して標記化合物 (2  
6. 35g, 82. 3%)を得た；融点 5.6-9℃。MS (DCI, NH<sub>3</sub>) m  
/e 446 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 55 (d,  
J=8. 5, 1H)、7. 5 (s, 1H)、7. 4 (m, 5H)、6. 85  
(d, J=8. 5, 1H)、5. 15 (s, 2H)、4. 80 (s, 2H)、4  
. 77 (s, 2H)、4. 7 (d, 2H)、3. 80 (s, 6H)。元素分析：  
C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>9</sub>・3/8H<sub>2</sub>Oとして、計算値 (%) : C, 58. 44; H, 5.  
29; N, 3. 10; 濃度値 (%) : C, 58. 44; H, 5. 13; N, 2. 29。

(iii) 4-[N-(メチルアミノ)アセチル]-2, 2'-[1, 2-フェニ  
レンビス(オキシ)]ビス酢酸ジメチルエステル出発基  
実施例6 (ii) の化合物 (5. 0g, 1.1. 7ミリモル) の無水メタノール (

(iv) 4-[〔N-メチル-N-[3-(4-ビリジニル)プロパンイル]アミノ]アセチル]-2, 2' -[1, 2-フェニレンビス(オキシ)]ビス酢酸ジメチルエステル  
 3-(4-ビリジル)プロパン酸(0. 75 g、5ミリモル)を塩化チオニル(6 ml)中で12分間還流した。混合物を濾縮し、トルエンより2回濾縮した。得られた黄色固体をジクロロメタン(10 ml)に懸濁させ、アルゴン下、実施例6(iii)の化合物(1. 6 g、5ミリモル)のジソイソプロピルエチルアミン(1. 9 g、1.5ミリモル)含有のジクロロメタン(50 ml)中冷却浴液に滴下した。明アンバー色浴液を、アルゴン下、室温で20時間攪拌した。混合物を水およびブラインで洗浄し、有機相を乾燥(硫酸マグネシウム)し、濾縮した。残りの油をクロマトグラフィー(シリカゲル、2%メタノール/ジクロロメタノン)に付して精製した。生成物含有のフラクションを合し、濾縮し、白色固体として標記化合物(0. 66 g、30%)を得た: MS (ES) m/e 459 (M + H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2. 75 (t, J = 6. 7 Hz, 2 H)、3. 05 (s, 3 H)、3. 75 (s, 6 H)、4. 7 (m, 2 H)、4. 75 (s, 2 H)、6. 85 (d, J = 8. 5 Hz, 1 H)、7. 15 (d, J = 6. 5 Hz, 2 H)、7. 5 (s, 1 H)、7. 6 (d, J = 8. 5 Hz, 1 H)、8. 45 (d, J = 6. 5 Hz, 1 H)、8. 45 (d, J = 6. 5 Hz, 1 H)、9. 2 (m, 1 H)、9. 2 (m, 1 H)。

実施例6 (iv) の化合物(0. 2 g、0. 43ミリモル)の10%水酢酸中:

溶波を3.5時間還流した。混合物を濾縮し、母液をHPLC (YMC ODS AQ, 50 × 250 mm; 90 ml/min, 1.5% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/0. 1% TFA、UV検出(220 nm))に付して精製した。生成物のフラクションを合し、少容量にまで濾縮し、凍結乾燥し、綿毛状白色吸湿性固体として標記化合物(9.2 mg、50%)を得た: MS (ES) m/e 431 (M + H); <sup>1</sup>H NMR (4

00 MHz, MeOD-) δ 3. 05 (t, J = 6. 7 Hz, 2 H)、3. 15 (s, 3 H)、3. 25 (t, J = 6. 7 Hz, 2 H)、4. 75 (s, 2 H)、4. 85 (s, 2 H)、4. 8 (s, 2 H)、7. 0 (d, J = 8. 5 Hz, 1 H)、7. 55 (s, 1 H)、7. 65 (d, J = 8. 5 Hz, 1 H)、7. 95 (d, J = 6. 5 Hz, 2 H)、8. 65 (d, J = 6. 5 Hz, 2 H)。元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 1. 5TFA · 2H<sub>2</sub>Oとして、計算値(%) : C, 46. 53; H, 4. 15; N, 4. 52; 測定値(%) : C, 46. 33; H, 4. 27; N, 4. 66。

## 実施例7

N<sup>a</sup>-ベンジル-NΔ-〔(シアノイミノ)(フェノキシ)メチル-N<sup>b</sup>-MeO-n-C<sub>12</sub>Asp-フェニルアミド

(i) N<sup>a</sup>-カルボベンジルオキシー-N<sup>b</sup>-メチル-Om (Phth)ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 1983, 48, 77に記載の方法に類似する方法に従つて、N<sup>a</sup>-Cbz-Orn (Phth)を変換し、標記化合物を得た。

(ii) N<sup>a</sup>-カルボベンジルオキシー-N<sup>b</sup>-MeO-n-C<sub>12</sub>Asp-フェニルアミド

実施例7 (i) の化合物(9 g、22ミリモル)、グリシンメチルエステル<sup>c</sup>酸塩(3. 5 g、27. 8ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリゾール(3. 66 g、27ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(8 ml)、1.8ミリモルおよび1-(3-ジメチルアミノ)プロパンイル-3-エチルカルボジミド塩(5. 13 g、26. 8ミリモル)のジメチルホルムアミド(5.0 ml)中:

(49) 活性化物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を希塩酸および希炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、濃縮して標記化合物（8.3 g）を得た。

(iii) N<sup>"</sup> MeOrn (Phth) - Glyメチルエステル

実施例7 (ii) の化合物（25.0 g、51ミリモル）のメタノール（150 ml）中溶液を濃塩酸（15滴）および10%ペラジウム/炭素（5.0 g）で処理した。混合物を水蒸気圧気下で5時間振盪した。混合物を通過し、過濾して、標記化合物（21.0 g）を得た。

(iv) N<sup>"</sup> ベンゾイル-N<sup>"</sup> MeOrn (Phth) - Glyメチルエステル

実施例7 (iii) の化合物（20.0 g、58ミリモル）のジクロロメタン（150 ml）中溶液をジソプロピルエチアルアミン（22.3 g、0.17モル）で処理し、水浴中で搅拌した。混合物を塩化ベンゾイル（8.46 g、6.0ミリモル）のジクロロメタン（20 ml）中溶液で処理し、1時間搅拌し、3N塩酸で洗浄した。有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濃縮して標記化合物（23.6 g、8.3%）を得た。

(v) N<sup>"</sup> ベンゾイル-N<sup>"</sup> MeOrn (Phth) - Gly

実施例7 (iv) の化合物（23.3 g、4.7ミリモル）のアセトン（250 ml）、水（200 ml）および濃塩酸（40 ml）中溶液を24時間加熱混流し、冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濃縮して標記化合物（20 g、9.0%）を得た。

(vi) N<sup>"</sup> ベンゾイル-N<sup>"</sup> MeOrn (Phth) - Gly-Asp (O-Bzl) - フェニルアミド

実施例7 (v) の化合物（15.0 g、3.2ミリモル）、Asp (O-Bzl) - フェニルアミド（12.7 g、3.2ミリモル）、1-ヒドロキシンソトリアゾール（6.07 g、4.5ミリモル）、ジイソプロピルエチルアミン（8.32 g、6.4ミリモル）および1-(3-ジメチルアミノブロピル)-3-エチルカルボジミド・塩酸塩（6.68 g、3.5ミリモル）のジメチルホルムアミド（70 ml）中混合物を一夜搅拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、

有機相を冷3N塩酸で洗浄し、有機相を希塩酸および希炭酸ナトリウムで抽出し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、濃縮して標記化合物（8.3 g）を得た。

(vii) N<sup>"</sup> ベンゾイル-N<sup>"</sup> MeOrn (Phth) - Gly-Asp-フェニルアミド

実施例7 (vi) の化合物（5.0 g、5.8ミリモル）を搅拌しながらエタルール（100 ml）に溶かした。水性前液で洗浄し、過濾した10%ペラジウム/炭素（2.0 g）で処理した。混合物を水蒸気圧気下で1.5時間振盪し、過濾して、過濾液を濃縮して標記化合物（4.4 g、8.8%）を得た。

(viii) N<sup>"</sup> ベンゾイル-N<sup>"</sup> MeOrn-Gly-Asp-フェニルアミド

実施例7 (vii) の化合物（4.4 g、6.7ミリモル）のエタノール（60 ml）中溶液をヒドラジン（1.0 g、20ミリモル）と反応させ、1時間加熱還流し、冷却し、濃縮して標記化合物を得た。MS (FAB) m/e 498 [M+H]<sup>+</sup>

(ix) N<sup>"</sup> ベンゾイル-N<sup>"</sup> (シアノイミノ) (フェニキシ)メチル] - N<sup>"</sup> MeOrn-Gly-Asp-フェニルアミド

実施例7 (viii) の化合物（2.0 g、4.5ミリモル）およびジフェニルシアノカーボンミダート（1.25 g、5.3ミリモル）のイソプロパノール（40 ml）中混合物を一夜搅拌し、過濾し、過濾液を濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、4%-8%-1.5%メタノール/ジクロロメタン+0.2%酢酸）に付し、濃縮して標記化合物（0.7 g、2.5%）を得た：MS (ESI) m/e 642.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例8

N<sup>"</sup>-ベンゾイル-N<sup>"</sup>-シアノ-N<sup>"</sup>-MeArg-Gly-Asp-フェニルアミド

実施例7 (ix) の化合物（0.3 g、0.46ミリモル）の溶液をメタノール（20 ml）に溶かし、冷却し、アンモニア流で5分間処理した。該混合物を室温で一夜搅拌し、濃縮し、残渣をメタノール（2 ml）に溶かし、pHが約5になるまで酢酸で処理した。溶液を水で希釈し、白色固体として標記化合物（0.

g、9.2%を得た; MS/m/e 565, 2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 実施例9

N-[N"-ベニゾイル-NΔ-(1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチル-Om-Gly]-3-(2-ベニゾチアソリル)-β-アラニン  
(i) 3-(2-ベニゾチアソリル)-β-アラニンシクロヘキシリエステル  
a) 2-[3-(シクロヘキシルオキシカルボニル)-2-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]プロパノイル]フェニルジスルフィド

N-Boc-Asp $\beta$ -シクロヘキシリエステル(3.2 g) 10ミリモル)、2-アミノフェニルジスルフィド(3.0 g、1.2ミリモル)、クロロギ酸イソブチル(1.44 g、14.2ミリモル)および4-メチルモルホリン(1.32 g、1.0ミリモル)のテトラヒドロフラン中混合物を一液搅拌した。残渣をジクロロメタンに溶かし、水で洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、30%エーテル/石油エーテル)に付した。標記化合物含有のフラクションを合し、1N塩酸で洗浄し、水で洗浄し、乾燥し、濃縮して標記化合物(3.8 g、9.0%)を得た; TLC R<sub>f</sub> 0.26(シリカゴル)アミノプロパン酸シクロヘキシリエステル

b) 3-(2-ベニゾチアソリル)-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノプロパン酸シクロヘキシリエステル  
実施例9(i)(a)の化合物(3.1 g、3.7ミリモル)および酢酸を50°Cに加熱し、亜鉛粉(5.6 g)を15分間隔にて加えた。熱混合物を通過し、滤液を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、30%エーテル/石油)に付し、標記化合物(2.2 g、7.4%)を得た; TLC R<sub>f</sub> 0.42(シリカ、石油エーテル:エーテル(7:3))。

c) 3-アミノ-3-(2-ベニゾチアソリル)プロパン酸シクロヘキシリエステル

シオキサン(110 ml)中の実施例9(i)(b)の化合物(6.9 g、1.7ミリモル)および塩化水素を一液搅拌し、濃縮し、残渣をトルエンで処理し、濃縮し、標記化合物(5.7 g、9.8%)を得た; TLC R<sub>f</sub> 0.4(シリカ、ジクロロメタン:メタノール(97:3)); MS(DCI/NH<sub>3</sub>) 305 [M+H]<sup>+</sup>。

(ii) N-[N"-ベニゾイル-N"-メチル-Orn(Phth)-Gly]-3-(2-ベニゾチアソリル)-β-アラニンシクロヘキシリエステル  
実施例7(v)の化合物(5.0 g、1.1ミリモル)、実施例9(i)(c)の化合物(3.0 g) 11ミリモル)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(2.95 g、1.54ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(3.9 ml、2.2ミリモル)および1-ヒドロキシベンツトリアル(2.1 g、1.55ミリモル)のジメチルホルムアミド中混合物を一夜搅拌した。該混合物を濃縮し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、5%メタノール/ジクロロメタン)に付し、標記化合物(3.2 g、4.0%)を得た。

(iii) N-[N"-ベニゾイル-N"-メチル-Orn-Gly]-3-(2-ベニゾチアソリル)-β-アラニンシクロヘキシリエステル  
実施例9(ii)の化合物(3.2 g、4.4ミリモル)およびヒドラン水和物(0.33 g)をメタノール(27 ml)中72時間搅拌した。混合物を濃縮し、残渣をHPLC(Ultrasphere 00S, 41 mm × 250 mm, 60 ml/min、3.5%アセニトリル/水/0.1%トリフルオロ酢酸、254 nmでUV検出)によるクロマトグラフィーに付し、標記化合物(1.7 g、6.5%)を得た。  
(iv) N-(2,2-ジメトキシエチル)-2-メチル-2-ショードチオウレア

ア

a) N-(2,2-ジメトキシエチル)チオウレア  
メタノール(200 ml)をアンモニアで処理し、イソチオシアナトアセトアエステル

ルデヒドジメチルアセタール（5. 0 g）と一緒に2時間攪拌した。該混合物を濾過し、残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、5%メタノール／ジクロロメタン）に付し、標記化合物を得た。

b) N-(2, 2-ジメトキシエチル)-2-メチル-2-チオシュードウレア  
アセトニトリル中、実施例9(iv)(a)の化合物（5. 9 g）およびヨードメタンを一夜攪拌し、濾過し、ジクロロメタンに浴かし、乾燥し、濾紙して標記化合物を得た。

(v) N-[N"-ベンゾイル-N'-メチル-NΔ-([(2, 2-ジメトキシエチル)アミノ]チオカルボニル)]-Orn-Gly]-3-(2-ベンゾチアソリル)-β-アラニンシクロヘキシルエステル

実施例9(iii)の化合物（1. 6 g、2.7ミリモル）および実施例9(iv)の化合物（1. 1 g、3. 9ミリモル）を、ジメチルホルムアミド中、ジイソプロピルエチルアミン（1. 3 ml、7. 3ミリモル）と一緒に攪拌した。該混合物を濾過し、残渣を水に浴かした。沈殿固体をジクロロメタンで抽出し、有機相を水で洗浄し、乾燥して濾紙した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、5%メタノール／ジクロロメタン）に付し、標記化合物（1. 2 g、6.3%）を得た。

(vi) N-[N"-ベンゾイル-NΔ-(1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチル-Orn-Gly]-3-(2-ベンゾチアソリル)-β-アラニンシクロヘキシルエステル

実施例8(v)の化合物（1. 2 g）を50%トリフルオロ酢酸水溶液（50 ml）中に2.8時間攪拌し、濾紙した。残渣をHPLC(UltraspHERE ODS, 4.1 mm×2.50 mm, 6.0 ml/min, A:アセトニトリル B:水/0.1%トリフルオロ酢酸、10%~80%アセトニトリル、UV検出（254 nm））に付し、標記化合物（0. 2 g）を得た。

(vii) N-[N"-ベンゾイル-NΔ-(1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチル-Orn-Gly]-3-(2-ベンゾチアソリル)-β-アラニン  
4.1 mm×2.50 mm, 6.0 ml/min, A:アセトニトリル B:水/0.1%トリフルオロ酢酸、10%~80%アセトニトリル、UV検出（254 nm）に付し、標記化合物（0. 2 g）を得た。

(viii) N-[N"-ベンゾイル-NΔ-(1H-イミダゾール-2-イル)-N-メチル-Orn-Gly]-3-(2-ベンゾチアソリル)-β-アラニン  
4.1 mm×2.50 mm, 6.0 ml/min, A:アセトニトリル B:水/0.1%トリフルオロ酢酸、10%~80%アセトニトリル、UV検出（254 nm）に付し、標記化合物（0. 2 g）を得た。

実施例9(vi)の化合物をフッ化水素およびアニソールヒ酸化させ標記化合物を得た。

#### 実施例10

4-[〔N-メチル-N-[5-(2-アミノベンズイミダゾリル)]-アミノ〕アセチル]-2, 2'-〔1, 2-フェニレンビス(オキシ)〕ビス醋酸

(i) 4-[〔N-メチル-N-(3, 4-ジニトロベンゾイル)アミノ〕アセチル]-2, 2'-〔1, 2-フェニレンビス(オキシ)〕ビス醋酸ジメチルエステル

3, 4-ジニトロ安息香酸（1. 1 g、4. 5ミリモル）の塩化チオニル（1. 0 ml）中溶液を3時間攪拌した。反応物を冷却し、濾紙し、ジクロロメタンより2ないし3回濾紙し、減圧下で0. 5時間乾燥させた。残渣をジクロロメタン（5 ml）に浴かし、実施例6(iii)の化合物（1. 45 g、4. 0ミリモル）のジンプロビルエチルアミン（4. 0 ml、1. 3, 5ミリモル）含むジクロロメタン（2.5 ml）中溶液に滴下した。混合物を室温で1. 5時間攪拌した。混合物を希塩酸、5%炭酸水素ナトリウム、ブライントで洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾紙した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール、99:1）により精製し、標記化合物（6.50 ml/g、3.3%）を得た：MS(FAB) m/e 520 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 08 (s, 1 H)、8. 0 (d, 1 H)、7. 9 (s, 1 H)、7. 60 (d, J=8. 5, 1 H)、7. 54 (s, 1 H)、6. 9 (d, J=8. 5, 1 H)、4. 9 (s, 2 H)、4. 82 (s, 2 H)、4. 79 (s, 2 H)、3. 8 (s, 6 H)、3. 0 (s, 3 H)。

(ii) 4-[〔N-メチル-N-(3, 4-ジアミノベンゾイル)アミノ〕アセチル]-2, 2'-〔1, 2-フェニレンビス(オキシ)〕ビス醋酸ジメチルエステル・二醋酸盐  
実施例10(i)の化合物（4.40 mg、0. 8ミリモル）の1Mエーテル性塩化水素（1. 0 ml）含むメタノール（2.0 ml）およびジクロロメタン（5

(55) ml) 中溶液を 10% パラジウム／炭素 (100 mg) で処理し、7時間水素添加した。混合物を濾過し、滤液を濃縮して標記化合物 (0.4 g, 9.4%) を得た: MS (ES) m/e 460 [M+H]<sup>+</sup>。

(iii) 4-[〔N-メチル-N-[5-(2-アミノベンズイミダゾリル)アミノ]アセチル]-2,2'-[1,2-フェニレンビス(オキシ)]ビス酢酸ジメチルエステル

実施例 10 (ii) の化合物 (400 mg, 0.7 ミリモル) の水 (10 ml) およびメタノール (5 ml) 中溶液を 5% 水性炭酸ナトリウムで pH 7.0 に中和し、つづいて臭化アン (7.5 mg, 0.7 ミリモル) を添加した。混合物を室温で一夜攪拌した。メタノールを蒸発させ、水相を 10% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 1.0 に塩基化し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して標記化合物 (7.4 g, 6.7. 5%) を得た: TLC R<sub>f</sub> 0.48 (シリカ、ジクロロメタン：メタノール：ギ酸 9:1:1)。

(ii) N-[〔3-エチルチオカルボニル〕プロパンイル]-N-メチルエーテル  
シンベンジルエステル

実施例 11 (1) の化合物 (7.4 g, 2.8 ミリモル)、エタンチオール (1.76 g, 2.8. 3 ミリモル)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチオロフルオロ酢酸

実施例 10 (iii) の化合物を 10% 水性酢酸 (10 ml) 中にて 2.4 時間加熱還流した。混合物を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸で処理し、分取用 M.P.L.C

(ODS カラム、30% メタノール／水) により精製し、標記化合物 (3.9 mg, 2.8%) を得た: MS (ES) m/e 457 [M+H]<sup>+</sup>、455 [M-H]<sup>-</sup>; H NMR (250 MHz, MeOD, δ 7.75 (d, J=8.5, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H)、7.05 (d, J=8.5, 1 H)、5.0 (s, 2 H)、4.8 (s, 2 H)、4.76 (s, 2 H)、3.05 (s, 3 H)。  
元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>・2TFA・2/3H<sub>2</sub>Oとして、計算値 (%): C, 43.11; H, 3.66; N, 8.09。

## 実施例 11

N-[N-[4-[〔アミノイミノメチル〕ヒドロソノ〕ブタノイル]-N-メチル-グリシル]-3-(2-ベンゾチアゾリル)-β-アラニン  
(i) N-(3-カルボキシプロパノイル)-N-メチル-グリシンベンジルエステル

カルコシンベンジルエステル (3.0 g, 3.0. 7 ミリモル) および無水コハク酸 (5.5 g, 30. 7 ミリモル) のトルエン (7.5 ml) 中混合物を 3 時間加熱還流し、冷却し、濾過し、滤液を濃縮した。残渣を 5% 水性炭酸ナトリウムに浴かし、酢酸エチルで抽出した。水相をコング・レッド紙 (Congo Red paper) を用いて濃塩酸で pH 3 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して標記化合物 (7.4 g, 6.7. 5%) を得た: TLC R<sub>f</sub> 0.48 (シリカ、ジクロロメタン：メタノール：ギ酸 9:1:1)。  
(ii) N-[〔3-エチルチオカルボニル〕プロパンイル]-N-メチルエーテル  
シンベンジルエステル

実施例 11 (1) の化合物 (7.4 g, 2.8 ミリモル)、エタンチオール (1.76 g, 2.8. 3 ミリモル)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルエステル

実施例 11 (ii) の化合物 (1. 2 g) およびトリエチルシリラン (1. 37 g)、11. 8 ミリモル) のアセトン (3.0 ml) 中溶液に、10% Pd/C を少しづつ加えた。混合物を室温で一夜搅拌した。ジオキサン中の塩化水素を pH 5 まで加え、ついでジクロヘキシルカルボジミド (0. 35 g) を加えた。該混合物を一夜搅拌し、残渣を乾燥を処理し、水で希釈し、水で希釈し、水で希釈し、水で希釈した。有機相を乾燥し、濾液をクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥し、濾液をクロマトグラフィー (シリカゲル、10% メタノール/ジクロロメタン) に付し、標記化合物 (5%)を得た : TLC R<sub>f</sub> 0. 24 (シリカ、ジクロロメタン) ; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) 264 [M+H]<sup>+</sup>。

(iv) N-[4-(アミノイミノメチル)ヒドラゾノ] プタノイル] -N-メチル-ゲリシンベンジルエステル  
実施例 11 (iii) の化合物 (0. 6 g、2. 4 ミリモル) のエタノール中溶液をアミノゲニジン酢酸鈰 (0. 5 g、3. 7 ミリモル) と反応させ、該混合物を蒸気浴上で加温した。混合物を冷却し、沈殿した固体を通過し、アセトン、エーテルおよび水で洗浄した。固体をジクロロメタンで処理し、濾液を標記化合物 (0. 65 g、6.5%)を得た : MS (DCI/NH<sub>3</sub>) 320 [M+H]<sup>+</sup>。

(v) N-[4-(アミノイミノメチル)ヒドラゾノ] プタノイル] -N-メチル-ゲリシン

ロビルエチルアミン (0. 7 ml、7. 3 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンソトリアゾール (0. 23 g、1. 7 ミリモル) のジメチルホルムアミド (3.0 ml) 中混合物を室温で一夜搅拌した。ジオキサン中の塩化水素を pH 5 まで加え、ついでジクロヘキシルカルボジミド (0. 35 g) を加えた。該混合物を一夜搅拌し、濾液をクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥し、濾液をクロロメタンで希釈し、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、10% メタノール/ジクロロメタン) および薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) に付し、標記化合物 (50 mg、1.5%)を得た : MS (ESI) 516 [M+H]<sup>+</sup>。

(vi) N-[N-[4-(アミノイミノメチル)ヒドラゾノ] ブタノイル]-N-メチル-ゲリシル] -3-(2-ベンゾチアソリル)-β-アラニン  
テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) に溶かした実施例 11 (vi) の化合物 (3.0 mg、0. 06 ミリモル) を水中にて炭酸カリウム (1.2 mg) で処理し、一夜搅拌した。混合物を濃縮し、残渣を HPLC (Dynamax, 純度 A : アセトニトリル B : 水/0. 1% トリフルオロ酢酸、1.3 ~ 5.0 %)

アセトニトリル) により精製し、凍結乾燥して標記化合物 (1. 4 mg)を得た : MS (ESI) 434 [M+H]<sup>+</sup>。  
実施例 12  
シクロ (S, S) -(2-メルカブト) ベンゾイル-(N'-メチル)-4-アミノメチルフェニルアラニル-ゲリシルアスパラチル-(2-メルカブト) -フェニルアミド [シクロ (S, S-Mba-Met-[C]y-Asp-Man)]  
(1) N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチル-p-ヨードフェニルアラニン  
カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J. Chem.) 55, 906 (1977) に記載の方法と同様により、N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-レ-p-ヨードフェニルアラニンを N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチル-p-ヨードフェニルアラニンに変えた。  
(ii) N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチル-4-アミノメチル-3-エチルカルボジミド塩酸鈰 (0. 33 g、1. 7 ミリモル)、ジイソプロピル

—フェニルアラニン  
シンセティック・コミュニケーションズ (Syn. Commun.) 21, 2103 (1  
991) に記載の方法と同様に、N<sup>a</sup>—tert—ブチルオキシカルボニル—N<sup>a</sup>—  
メチル—p—ヨードフェニルアラニンをN<sup>a</sup>—tert—ブチルオキシカルボニル—  
N<sup>a</sup>—メチル—4—アミノメチルフェニルアルアラニンに変えた。  
(iii) N<sup>a</sup>—tert—ブチルオキシカルボニル—N<sup>a</sup>—メチル—4—C B Z—ア  
ミノメチルフェニルアラニン  
ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.  
) 76, 5552 (1954) に記載の方法と同様に、N<sup>a</sup>—tert—ブチルオキ  
シカルボニル—N<sup>a</sup>—メチル—4—アミノメチルフェニルアルアラニンをN<sup>a</sup>—te  
rt—ブチルオキシカルボニル—N<sup>a</sup>—メチル—4—C B Z—アミノメチルフェ  
ニルアラニンに変え、標記化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz  
) δ

1. 1—1. 4 (d, 9 H)、2. 6—2. 7 (d, 3 H)、2. 8—3. 3 (br, 3 H)、4. 2—4. 4 (d, 2 H)、4. 4—4. 6、4. 7—4. 9 (br, 1 H)、5. 0—5. 2 (s, 2 H)、6. 9—7. 4 (br, 9 H)、9. 4—9. 7 (br, 1 H); MS (ES) m/e 443. 2 [M+H]<sup>+</sup>;

HPLC k' 12. 7 (5 μ Altex Ultrasphere ODS, 4. 5 mm × 2 5 cm, 匀配、A:アセトニトリル B:水—0. 1% トリフォロオロ酢酸, 5% ~50% アセトニトリル (20分)、UV検出 (220 nm); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> c 30, CHCl<sub>3</sub>)。

(iv) Boc—Asp (O—cHex)—Man (4—MBzI)

Boc—Asp (O—cHex) (31. 5 g, 100, ミリモル) の THF (50 0 ml) および N—メチルモルヒジン (13. 1 g, 120 ミリモル) 中冷却浴液に、イソブチルクロロホルマート (15. 6 ml, 1. 2 ミリモル) を滴下し  
た。反応混合物を 2ないし 3 分間攪拌し、Man (4—MBzI) (22. 0 g)  
9. 6 ミリモル) の THF (50 0 ml) 中溶液を加えた。反応混合物を室温に加

温し、18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を通過し、濾液を蒸発乾固し  
た。残渣を酢酸エチル (50 0 ml) に溶かし、5% 水性ケエン酸 (3 × 150  
ml)、水 (1 × 400 ml)、10% 水性NaHCO<sub>3</sub> (1 × 400 ml)、水 (1 × 400  
ml) および飽和塩溶液 (1 × 300 ml) で連続的に洗浄した。該溶液を乾燥  
(無水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) し、過剰し、過剰して標記化合物 (53 g) を得た。

(v) Asp (O—cHex)—Man (4—MBzI)  
Boc—Asp (O—cHex)—Man (4—MBzI) (52 g) を 50% TFA/  
塩化メチレンで室温で 4.5 分間処理した。溶媒を蒸発させ、塩化メチレンで数回  
追跡し、微量の TFA を排除した。エーテルを添加すると、生成物はその TFA  
塩として沈殿した。固体を収集し、風乾して白色固体 (46. 7 g, 88%) を  
得た。

(vi) Boc—Gly—Asp (O—cHex)—Man (4—MBzI)  
Asp (O—cHex)—Man (4—MBzI) (46. 7 g) 86. 4 ミリモル  
の DMF (100 ml) 中冷却溶液に、ジイソプロピルカルバミン (1.5 ml,  
86. 1 ミリモル) を加えた。N—ヒドロキシベンゾトリゾール (14. 0 g  
、104 ミリモル) を加え、つづいて Boc—Gly (16. 6 g) 94. 8 ミリモ  
ル) を加えた。反応混合物を 2ないし 3 分間冷却下にて搅拌し、N—エチル—N  
(ジメチルアミノ) プロピルカルボジイミド (18. 2 g, 94. 9 ミリモル  
) を加えた。反応混合物を室温に加温し、1.8時間搅拌した。反応混合物を少々  
量にまで濃縮し、10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (1. 5 L) 中に注いだ。沈殿生成物を  
通過により収集し、中性 pHまで水洗し、標記化合物 (50. 6 g) を得た。  
(vii) Gly—Asp (O—cHex)—Man (4—MBzI)  
実施例 12 (vi) の化合物 (11. 7 g, 20 ミリモル) を実施例 4 (b) に  
記載されているように 50% TFA/O—cHex, C<sub>12</sub> (80 ml) で処理し、標記化合  
物 12. 4 g を得た。  
(viii) Boc—Me—Amf (cBZ) —Gly—Asp (O—cHex)—Man (4—M  
BzI)

実施例 12 (vii) の化合物を実施例 12 (iii) の化合物とカップリングさせ

て標記化合物を得た。

(ix) MeA<sub>mf</sub>(cBZ) - Gly - Asp(O-cHex) - Man(4-MBzI)

実施例12(viii)の化合物を、実施例12(v)の記載に従って、5.0%TFA/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>で処理し、標記化合物のTFA塩を得た。

(x) Mba(SEt)MeA<sub>mf</sub>(cBZ) - Gly - Asp(O-cHex) - Man(4-MBzI)

化合物12(ix)を実施例12(vi)と同様にしてMba(SEt)にカッブリシグさせ、標記化合物を得た。

(xi) シクロー(S,S)-Mba MeA<sub>mf</sub>-Gly-Asp-Man  
実施例12(x)の保護状態ペプチド(0.25g, 0.25ミリモル)を無水HF(10ml)およびアニソール(1ml)で0℃で1時間処理した。HFを真空中下0℃で除去し、残渣をエーテルで洗浄し、黄褐色固体(0.116g)を得た。ラッシュクロマトグラフィー(HPLDS逆相カラム, 2.5%アセトニトリル/H<sub>2</sub>O-0.1%TFA)により精製し、精製物質(0.069)を得た:MS(ES)m/e 622[M&N]<sup>+</sup> HPLCR 9.1(Altex UltrasphereODS, 4.5mm×25cm, 缶配A:アセトニトリル B:水-0.1%トリフルオロ酢酸, 1.0-5.0%アセトニトリル(20分以上)、220nm)。

### 実施例13

#### 非経口投与単位組成物

被説明粉末として実施例4の化合物(20mg)含有の調製物を以下のように調製する: 化合物(20mg)を蒸留水(15ml)に溶かす。該溶液を滅菌条件下で2.5mlの複数回投与用アンプルに過過し、液封乾燥した。該粉末を筋脈内または筋肉内注射用の5%テキストロース/水(D5W)(20ml)を加えることで復元する。投与量は注射容量により決定される。その後、計量したこの投与単位を別の注射用D5Wに加えることにより溶解を行つてもよく、または計量した投与量を筋膜内溶剤注入用のボトルまたはパックもしくは他の注射注入系のような薬剤を分散するための別の装置に充填してもよい。

### 実施例14

#### 経口投与単位組成物

経口投与用カプセル剤を、実施例4の化合物(50mg)をラクトース(75mg)およびステアリン酸マグネシウム(5mg)と混合し、粉砕することにより調製する。得られた粉末をスクリーンに付し、便ゼラチンカプセルに充填する。

### 実施例15

#### 経口投与単位組成物

経口投与用錠剤を、シーカロース(20mg)、硫酸カルシウム・2水和物(150mg)および実施例4の化合物(50mg)を、10%ゼラチン溶液と混合し、造粒することにより調製する。その湿式颗粒をスクリーンに付し、乾燥し、澱粉(10mg)、タルク(5mg)およびステアリン酸(3mg)と混合し、打鍊する。

前記の製造法および使用法は本発明を説明する。しかしながら、本規則は、本り細則に記載されているその具体例に限定されるものではなく、以下の請求の範囲にある修飾をすべて包含するものである。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US93/1230

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(IPC) C07D 213/02; 213/06; 217/02; A01K 31/435; 31/442; 31/45; 31/46  
US Cl. 146/204; 542/311; 146; 542/311; 542/311; 19; 352; 353; 358  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentative searchbox (Identification system followed by classification symbols)

U.S. : 546/294; 546/207-4; 146; 542/311; 542/311; 19; 352; 353; 358

Documentation searched prior than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Classification of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to claim No.
X	"THE MERCK INDEX", published 1989 by MERCK & CO. (NL), see monograph 887. US, A, 4,874,864 (SCHNUR ET AL) 17 OCTOBER 1988, see entire document.	1, 2, 7, 19
Y	BURGER, MEDICINAL CHEMISTRY, published 1960 by INTERSCIENCE PUBLISHERS (NY), see especially pp 78-79.	1-3, 7, 8, 13, 14, 16, 19
Y	US, A, 4,208,450 (BONDINELL ET AL) 17 JUNE 1980, see entire document.	1-3, 7, 8, 13, 14, 16, 19
		1, 2, 7, 8, 16 19

 Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

- \* Special categories of documents:
  - T documents defining the properties of certain products or methods in the field of chemistry or physics which are not claimed
  - C documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed
  - A documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed
  - D documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed
  - E documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed
  - F documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed
  - G documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed
  - H documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed
  - I documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed
  - J documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed
  - K documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed
  - L documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed
  - M documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed
  - P documents giving general information on chemistry or physics which are not claimed

Date of the formal examination of the International Search Report due date from the annex number of the main patent family

09 MARCH 1994

Due or mailing of the International Search Report

11 APRIL 1994

Authorized Officer

MARY SUSAN CARLAN

Telephone No. (703) 205-2120

Fax No. (703) 205-2125

From PCTISA/W210 (extra sheet) July 1992)\*

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US93/1230

## BOX I: OBSERVATIONS WHERE CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE

2. Where no meaningful search could be carried out specifically:

The above claims have not been searched for their full scope because it is impossible to determine the scope and bound of the last claim. In the generic formula of these claims every portion of the molecule except for W and A may or may not be present, causing the claim to read on compounds as simple as salicylic acid to d-, L-, D,L-polysaccharides. Because it is not possible to delineate a meaningful field of search for these claims these claims have been searched only to the extent that they read on identifiable materials, such as salicylic acid or its esterates found in the specification.

International application No.

PCT/US93/1230

International application No.

PCT/US93/1230

## フロントページの焼き

(5) 1ml.C.<sup>\*</sup> 鑑別記号 内鑑識番号 フ

A 6 I K 31/44 A C B 9454-4C

38/00

C 07 D 213/75 Z 9164-4C

235/30

277/64 Z 7019-4C

417/12 2 3 3 9283-4C

5/1087

5/11. 8318-411

(72) 発明者 コーラーン, ジェームズ・フランシス  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19111,  
フィラデルフィア、シーネス・ストリート  
R214番。

(73) 発明者 ハフマン, ウィリアム・フランシス

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19355

マルバーン、クレスト・アベニュー40番

(72) 発明者 キーナン, リチャード・マックローチ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19355

マルバーン、バス・コーブ796番

(72) 発明者 メトカルフ, ブライアン・ウォルター

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19087,

ラドナー、ワッドランド・ドライブ520番

(72) 発明者 サマホン, ジェームズ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19460

フェニックスビル、シャグ・ハーロウ・ロ

ード(都地の表示なし)

(72) 発明者 イエリン, トビアス・オレゴン

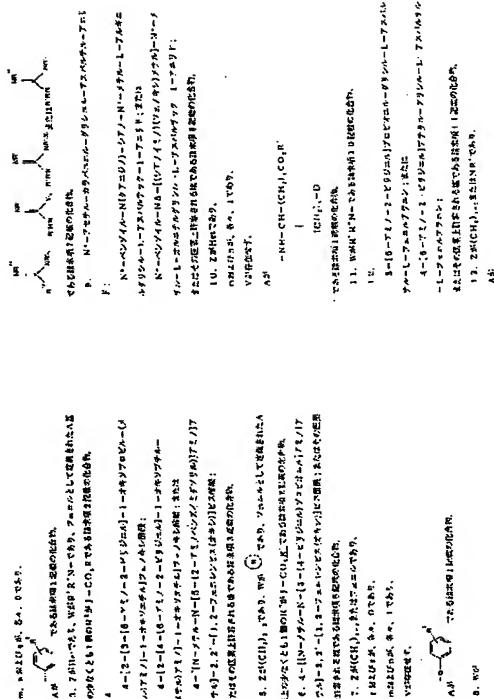
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19085

ヴィラノバ、オリオル・レーン517番

THIS PAGE BLANK (USPTO)



特表平8-505846



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)